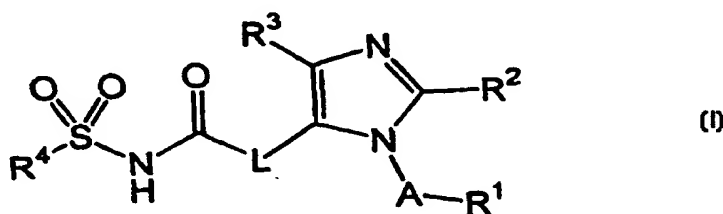




(51) 国際特許分類7 C07D 233/54, 233/64, 233/68, 401/06, 405/10, 409/10, A61K 31/4174, 31/4178, A61P 3/10, 43/00	A1	(11) 国際公開番号 WO00/39097 (43) 国際公開日 2000年7月6日(06.07.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/07160 (22) 国際出願日 1999年12月20日(20.12.99) (30) 優先権データ 特願平10/367362 1998年12月24日(24.12.98) JP 特願平11/228838 1999年8月12日(12.08.99) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 藤沢薬品工業株式会社 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒541-8514 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 Osaka, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 茅切 浩(KAYAKIRI, Hiroshi)[JP/JP] 〒565-0802 大阪府吹田市青葉丘南7-11 Osaka, (JP) 阿部義人(ABE, Yoshito)[JP/JP] 〒305-0035 茨城県つくば市松代4丁目21-2-1-501 Ibaraki, (JP) 濱島 仁(HAMASHIMA, Hitoshi)[JP/JP] 〒615-8084 京都府京都市西京区桂坤町26-20 Kyoto, (JP) 澤田 仁(SAWADA, Hitoshi)[JP/JP] 石橋直樹(ISHIBASHI, Naoki)[JP/JP] 〒305-0035 茨城県つくば市松代2丁目25-10 Ibaraki, (JP) 瀬戸井宏行(SETOI, Hiroyuki)[JP/JP] 〒305-0044 茨城県つくば市並木4-13-1 Ibaraki, (JP)		奥 照夫(OKU, Teruo)[JP/JP] 〒569-1117 大阪府高槻市天神町2-4-1-504 Osaka, (JP) 山崎則次(YAMASAKI, Noritsugu)[JP/JP] 〒672-8071 兵庫県姫路市飾磨区樺1049-32 Hyogo, (JP) 井本隆文(IMOTO, Takafumi)[JP/JP] 〒944-0041 新潟県新井市新井30-2-5 Niigata, (JP) 平邑隆弘(HIRAMURA, Takahiro)[JP/JP] 〒944-0013 新潟県新井市高柳687-1-207 Niigata, (JP) (74) 代理人 高島 一(TAKASHIMA, Hajime) 〒541-0046 大阪府大阪市中央区平野町三丁目3番9号 (湯木ビル) Osaka, (JP) (81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユー ラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) 添付公開書類 国際調査報告書

(54)Title: IMIDAZOLE COMPOUNDS AND MEDICINAL USE THEREOF

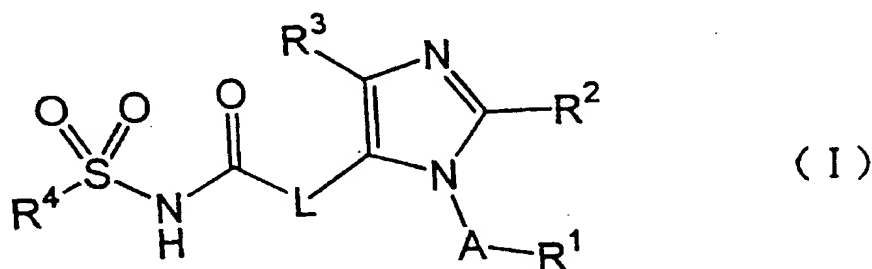
(54)発明の名称 イミダゾール化合物およびその医薬用途



(57) Abstract

Imidazole compounds represented by general formula (I) and salts thereof and medicinal compositions containing the same. These compounds are useful in treating diseases which can be treated based on the hypoglycemic effect thereof, and diseases which can be treated based on the cGMP-PDE inhibitory effect, smooth muscular relaxant effect, bronchodilating effect, vasodilating effect, smooth muscle cell regulatory effect and allergy-inhibitory effects thereof, wherein each symbol is as defined in the description.

一般式 (I) :



(各記号は明細書中に定義の通り) で示される、血糖降下活性作用に基づいて治療可能な疾病、および cGMP-PDE 阻害作用、平滑筋弛緩作用、気管支拡張作用、血管拡張作用、平滑筋細胞抑制作用、アレルギー抑制作用に基づいて治療可能な疾病に有用なイミダゾール化合物、その塩、およびこれらを含む医薬組成物。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AG	アンティグア・バーブーダ	DZ	アルジェリア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AL	アルバニア	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	LS	レソト	SK	スロヴァキア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GE	グルジア	MA	モロッコ	TD	チャード
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	GW	ギニア・ビサウ	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	HR	クロアチア	MN	モンゴル	TZ	タンザニア
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MR	モーリタニア	UA	ウクライナ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CH	スイス	IE	アイルランド	MX	メキシコ	US	米国
CI	コートジボアール	IL	イスラエル	MZ	モザンビーク	UZ	ウズベキスタン
CM	カメルーン	IN	インド	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CN	中国	IS	アイスランド	NL	オランダ	YU	ユーゴスラヴィア
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NO	ノールウェー	ZA	南アフリカ共和国
CU	キューバ	JP	日本	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CY	キプロス	KE	ケニア	PL	ポーランド		
CZ	チェッコ	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
DK	デンマーク	KR	韓国				

明細書

イミダゾール化合物およびその医薬用途

技術分野

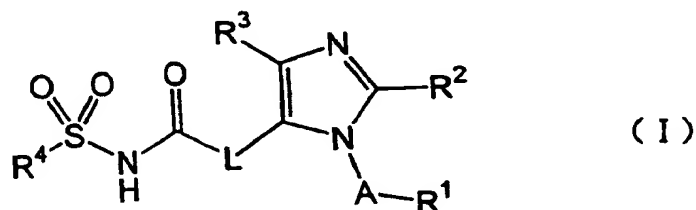
本発明は、新規なイミダゾール化合物に関し、さらに詳しくは血糖降下活性またはPDE-V阻害作用を有する新規なイミダゾール化合物およびそれらの塩に関する。また本発明は、前記イミダゾール化合物およびそれらの塩の製造方法に関する。さらに本発明は、前記イミダゾール化合物またはそれらの塩を有効成分として含有する医薬に関する。

発明の開示

本発明は、新規なイミダゾール化合物およびそれらの医薬として許容される塩、ならびに前記イミダゾール化合物またはそれらの医薬として許容される塩を有効成分として含有し、耐糖能障害、糖尿病（I I型糖尿病など）、妊娠性糖尿病、糖尿病性合併症（例えば糖尿病性壊そ、糖尿病性関節症、糖尿病性骨減少症、糖尿病性糸球体硬化症、糖尿病性腎症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白内障、糖尿病性網膜症など）、インスリン抵抗性症候群（インスリン受容体異常症、Rabson-Mendenhall症候群、レブリコニズム、Kobberling-Dunnigan症候群、Seip症候群、Lawrence症候群、Cushing症候群、先端巨大症など）、多嚢胞性卵巣症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患（狭心症、心不全など）、高血糖症（例えば摂食障害などの異常糖代謝で特徴づけられるもの）、膵炎、骨粗鬆症、高尿酸血症、高血圧症、炎症性腸疾患、もしくは表皮細胞の分化異常に伴う皮膚疾患、さらにはcGMP-PDE（特にPDE-V）阻害作用、平滑筋弛緩作用、気管支拡張作用、血管拡張作用、平滑筋細胞抑制作用、アレルギー抑制作用などに基づき、狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患（例えば糖尿病性糸球体硬化症など）、尿細管間質性疾患（例えばFK506、シクロスポリンなどにより誘発された腎臓病など）、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄（例えば経皮的動脈形成術後のもの）、末梢血管疾患、脳卒中、

慢性可逆性閉塞性疾患（例えば気管支炎、喘息（慢性喘息、アレルギー性喘息））、自己免疫疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患（例えば過敏症腸症候群）、インポテンス（例えば器質的インポテンス、精神的インポテンスなど）、腎炎、癌悪液質、もしくはPTCA後の再狭窄、悪液質（例えば、癌・結核・内分泌性疾患およびエイズなどの慢性疾患における、脂肪分解・筋変性・貧血・浮腫・食欲不振などによる進行性の体重減少）などの予防・治療剤として用いられる医薬製剤を提供することを課題とする。

本発明の新規化合物であるイミダゾール化合物は、一般式（I）：



[式中、R¹はアリール基または複素環基であって、それぞれ（１）アリール基、（２）複素環基、（３）ハロゲン、（４）ハロ（低級）アルキル基、（５）低級アルキルチオ基、（６）ニトロ基、（７）アリール基で置換されていてもよい低級アルケニル基、（８）アリール基で置換されていてもよい低級アルキニル基、（９）シクロ（低級）アルキル基またはアリール基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、（１０）アリールオキシ基、および（１１）保護されたカルボキシ基または低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、からなる群より選ばれる置換基で置換されており、

R²は低級アルキル基であり、

R³は水素、ハロゲン、低級アルキル基またはニトロ基であり、

R⁴は（１）アリール基または複素環基で置換されていてもよい低級アルケニル基、（２）低級アルケニル基で置換されていてもよいアリール基、（３）低級アルキル基、または（４）ハロゲンで置換されていてもよい複素環基であり、

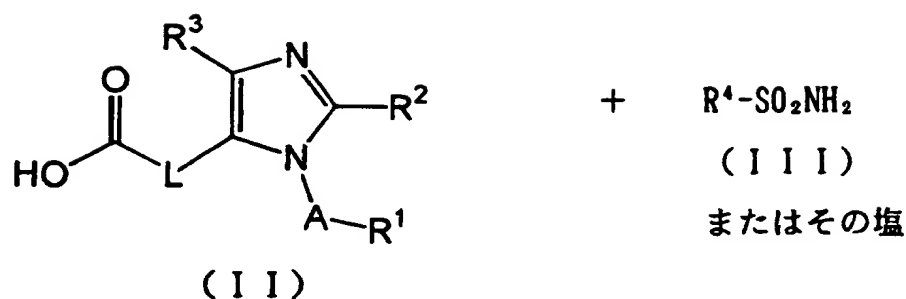
Aは低級アルキレン基であり、

Lは単結合、アリール基または複素環基で置換されていてもよい低級アルケニレン基または低級アルキレン基、または $-X-CH_2-$ （式中、Xは $-O-$ 、 NR^5 （式中、 R^5 は水素または低級アルキル基である）、または $-S-$ である）である］で示されるイミダゾール化合物〔以下、目的化合物（I）ともいう〕である。

目的化合物（I）の好適な塩類は、無毒性で医薬として許容しうる慣用の塩であり、例えばナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩などの無機塩基との塩、およびトリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、トリエタノールアミンなどの有機アミン塩、および塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸などの無機酸塩、およびギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、酒石酸などの有機カルボン酸塩、およびメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などのスルホン酸付加塩、およびアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの塩基性もしくは酸性アミノ酸といった塩基との塩または酸付加塩が挙げられる。

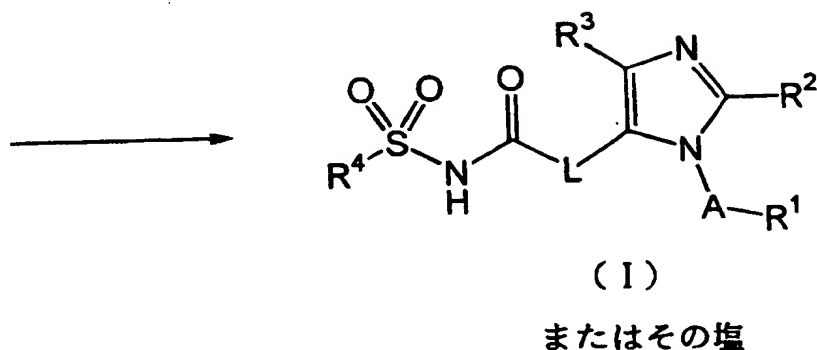
本発明の目的化合物（I）およびその塩は、以下の反応式で表される方法によって製造することができる。

製造法 1 :



またはそのカルボキシ基における反応性誘導体

またはその塩



(式中の各記号は前記と同義)

本明細書の前記および後記における種々の定義を以下に詳細に説明する。

「低級」なる語は、特に断りのない限り、炭素数1～6を意味する。

「アルキル基」および「アルキル部分」としては、直鎖または分岐状のアルキル基が好ましい。好適な具体例としては、例えばメチル、エチル、1-プロピル、i-プロピル、1-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、sec-ブチル、1-ペンチル、i-ペンチル、sec-ペンチル、t-ペンチル、メチルブチル、1, 1-ジメチルプロピル、1-ヘキシル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、3-エチルブチル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、1-エチル-1-メチルプロピル、1-ヘプチル、1-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキ

シル、5-メチルヘキシル、1-エチルペンチル、2-エチルペンチル、3-エチルペンチル、4-エチルペンチル、1, 1-ジメチルペンチル、2, 2-ジメチルペンチル、3, 3-ジメチルペンチル、4, 4-ジメチルペンチル、1-プロピルブチル、1-オクチル、1-メチルヘプチル、2-メチルヘプチル、3-メチルヘプチル、4-メチルヘプチル、5-メチルヘプチル、6-メチルヘプチル、1-エチルヘキシル、2-エチルヘキシル、3-エチルヘキシル、4-エチルヘキシル、5-エチルヘキシル、1, 1-ジメチルヘキシル、2, 2-ジメチルヘキシル、3, 3-ジメチルヘキシル、4, 4-ジメチルヘキシル、5, 5-ジメチルヘキシル、1-プロピルペンチル、2-プロピルペンチルなどが挙げられる。

これらのうち特に好ましいものは炭素数1～6のアルキル基である。

「アルケニル基」および「アルケニル部分」の好適な例としては、直鎖または分岐状のアルケニル基、例えばエテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1, 3-ブタジエニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニルなどが挙げられる。

これらのうち好ましいものは、炭素数2～6のアルケニル基であり、より好ましくはエテニル基である。

「シクロ（低級）アルキル基」とは炭素数3～10、好ましくは炭素数3～7のシクロアルキル基であり、好適にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、およびシクロヘプチル基などが挙げられ、より好適にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基が挙げられる。

「低級アルキレン基」の好適な例として、メチレン基、エチレン基、プロピレン基、ブチレン基、ペンチレン基、ヘキシレン基などが挙げられ、特に好ましくは、炭素数4までのアルキレン基が挙げられる。これらのうち特に好ましいのは

メチレン基である。

「低級アルキニル基」の好適な例としては、直鎖または分岐状のアルキニル基、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、2-メチル-3-ブチニル、1, 1-ジメチル-2-ブチニル、1-ヘキシニル、5-ヘキシニルなどが挙げられる。

これらのうち特に好ましいものは、炭素数2～6のアルキニル基であり、より好ましくはエチニル基である。

「低級アルケニレン基」の好適な例としては、直鎖または分岐状のアルケニレン基、例えばエテニレン基、1-プロペニレン基、2-プロペニレン基、1-ブテニレン基、2-ブテニレン基、3-ブテニレン基、1-ペンテニレン基、2-ペンテニレン基、3-ペンテニレン基、4-ペンテニレン基、1-ヘキセニレン基、2-ヘキセニレン基、3-ヘキセニレン基、4-ヘキセニレン基、5-ヘキセニレン基、メチルエテニレン基、エチルエテニレン基、1-ペンチルエテニレン基などが挙げられる。

これらのうち特に好ましくは、炭素数4までのアルケニレン基であり、より好ましくはエテニレン基である。

「低級アルコキシ基」とは炭素数6までの直鎖状および分岐状アルキルオキシ基である。好適な例として、例えばメトキシ基、エトキシ基、1-プロピルオキシ基、i-プロピルオキシ基、1-ブチルオキシ基、i-ブチルオキシ基、sec-ブチルオキシ基、t-ブチルオキシ基、1-ペンチルオキシ基、i-ペンチルオキシ基、sec-ペンチルオキシ基、t-ペンチルオキシ基、2-メチルブトキシ基、1-ヘキシルオキシ基、i-ヘキシルオキシ基、t-ヘキシルオキシ基、sec-ヘキシルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、1-エチルブチルオキシ基、2-エチルブチルオキシ基、1, 1-ジメチルブチルオキシ基、2, 2-ジメチルブチルオキシ基、3, 3-ジメチルブチルオキシ基、および1-エチル-1-メチルプロピルオキシ基などが挙げ

られる。

さらに好適には、炭素数5までのアルコキシ、例えば、メトキシ基、エトキシ基、1-プロピルオキシ基、i-プロピルオキシ基、1-ブチルオキシ基、i-ブチルオキシ基、sec-ブチルオキシ基、t-ブチルオキシ基、1-ペンチルオキシ基などが挙げられる。

「ハロゲン」はフッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子が挙げられる。

「ハロ（低級）アルキル基」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子が置換した炭素数6までの直鎖状または分岐状アルキル基であり、好適にはフッ素原子、塩素原子、または臭素原子が置換した炭素数6までの直鎖状または分岐状アルキル基である。例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、クロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、ブロモメチル基、ジブロモメチル基、トリブロモメチル基、1-フルオロエチル基、1-クロロエチル基、1-ブロモエチル基、2-フルオロエチル基、2-クロロエチル基、2-ブロモエチル基、1, 2-ジフルオロエチル基、1, 2-ジクロロエチル基、1, 2-ジブロモエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、ヘプタフルオロエチル基、1-フルオロプロピル基、1-クロロプロピル基、1-ブロモプロピル基、2-フルオロプロピル基、2-クロロプロピル基、2-ブロモプロピル基、3-フルオロプロピル基、3-クロロプロピル基、3-ブロモプロピル基、1, 2-ジフルオロプロピル基、1, 2-ジクロロプロピル基、1, 2-ジブロモプロピル基、2, 3-ジフルオロプロピル基、2, 3-ジクロロプロピル基、2, 3-ジブロモプロピル基、3, 3, 3-トリフルオロプロピル基、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル基、2-フルオロブチル基、2-クロロブチル基、2-ブロモブチル基、4-フルオロブチル基、4-クロロブチル基、4-ブロモブチル基、4, 4, 4-トリフルオロブチル基、2, 2, 3, 3, 4, 4, 4-ヘプタフルオロブチル基、パーフルオロブチル基、2-フルオロペンチル基、2-クロロペンチル基、2-ブロモペンチル基、5-フ

ルオロペンチル基、5-クロロペンチル基、5-ブロモペンチル基、パーフルオロペンチル基、2-フルオロヘキシル基、2-クロロヘキシル基、2-ブロモヘキシル基、6-フルオロヘキシル基、6-クロロヘキシル基、6-ブロモヘキシル基、パーフルオロヘキシル基、などが挙げられる。

「低級アルキルチオ基」とは、炭素数6までの直鎖状および分岐状アルキルチオ基である。好適な例として、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、*i*-プロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、*i*-ブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*t*-ブチルチオ基、*n*-ペンチルチオ基、*i*-ペンチルチオ基、*sec*-ペンチルチオ基、*t*-ペンチルチオ基、2-メチルブチルチオ基、*n*-ヘキシルチオ基、*i*-ヘキシルチオ基、*t*-ヘキシルチオ基、*sec*-ヘキシルチオ基、2-メチルペンチルチオ基、3-メチルペンチルチオ基、1-エチルブチルチオ基、2-エチルブチルチオ基、1, 1-ジメチルブチルチオ基、2, 2-ジメチルブチルチオ基、3, 3-ジメチルブチルチオ基、および1-エチル-1-メチルプロピルチオ基などが挙げられる。

さらに好適には、炭素数4までのアルキルチオ、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、*i*-プロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、*i*-ブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*t*-ブチルチオ基などが挙げられる。

本明細書中で「アリール基」および「アリール部分」とは、非置換またはアルキル置換アリール基を意味する。「非置換アリール基」の好適な例としては、フェニル、ナフチル、ペンタレニルなどのC₆~C₁₀アリールが挙げられ、それらのうちで好ましいものはフェニルおよびナフチルである。

「アルキル置換アリール基」とは、少なくとも1つのアルキル基で置換されたアリール基を意味する。アルキル基の置換数は、好ましくは1~4個である。「アルキル置換アリール基」のアリール部分は、先の非置換アリール基と同様であり、「アルキル部分」は、先に規定した通りであり、好適には低級アルキル基である。また、好適なアルキル置換アリールの具体例としてはトリル、キシリル、メシチル、エチルフェニル、プロピルフェニルなどが挙げられ、より好適には

p

-トリ

ル基が挙げられる。

「複素環基」とは、酸素原子、イオウ原子、窒素原子またはセレン原子のようなヘテロ原子を少なくとも1個を含む飽和または不飽和の単環式または多環式複素環基であり、なかでも不飽和の単環式複素環基が好ましい。より好ましくは後記(1)、(7)および(9)に記載の複素環基であり、さらに好ましくはピリジル、チエニル、フリル基が挙げられる。

単環式の複素環基としては、以下のものが挙げられる。

(1) 1～4個の窒素原子を含有する不飽和3～8員（より好ましくは5、6員）複素単環基、例えばピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ジヒドロピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル（例えば4H-1, 2, 4-トリアゾリル、1H-1, 2, 3-トリアゾリル、2H-1, 2, 3-トリアゾリルなど）、テトラゾリル（例えば1H-テトラゾリル、2H-テトラゾリルなど）など；

(2) 1～4個の窒素原子を含有する飽和3～8員（より好ましくは5、6員）複素単環基、例えばピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジル、ピペラジニルなど；

(3) 1～2個の酸素原子と1～3個の窒素原子とを含有する不飽和3～8員（より好ましくは5、6員）複素単環基、例えばオキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル（例えば1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリルなど）など；

(4) 1～2個の酸素原子と1～3個の窒素原子とを含有する飽和3～8員（より好ましくは5、6員）複素単環基、例えばモルホリニル、シドノニルなど；

(5) 1～2個の硫黄原子と1～3個の窒素原子とを含有する不飽和3～8員（より好ましくは5、6員）複素単環基、例えばチアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル（例えば1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリルなど）、ジヒドロチアジニルなど；

(6) 1～2個の硫黄原子と1～3個の窒素原子とを含有する飽和3～8員（より好ましくは5、6員）複素単環基、例えばチアゾリジニルなど；

(7) 1～2個の硫黄原子を含有する不飽和3～8員（より好ましくは5、6員）複素単環基、例えばチエニル、ジヒドロジチニル、ジヒドロジチオニルなど；

(8) 1～2個の酸素原子を含有する飽和3～8員（より好ましくは5、6員）複素単環基、例えばテトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニルなど；

(9) 1個の酸素原子を含有する不飽和3～8員（より好ましくは5、6員）複素単環基、例えばフリルなど；

(10) 1～2個の酸素原子を含有するスピロ複素環基、例えばジオキサスピロウンデカニル（例えば1, 5-ジオキサスピロ[5, 5]ウンデカニルなど）など；

(11) 1個の酸素原子と1～2個の硫黄原子とを含有する不飽和3～8員（より好ましくは5、6員）複素単環基、例えばジヒドロオキサチニルなど；
などが挙げられる。

多環式の複素環基の例としては、以下のものが挙げられる。

(12) 窒素原子1～4個を含む飽和または不飽和、7～12員（さらに好ましくは8～10員）の多環式（さらに好ましくは二環式）複素環基。

その具体例として、ベンズイミダゾリル基、インドリル基、2, 3-ジヒドロベンズイミダゾリル基、例えばピラゾロ[1, 5-a]ピリミジニルなどのピラゾロピリミジニル基、例えば4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジニルなどのテトラヒドロピラゾロピリミジニル基、例えば4H-イミダゾ[1, 2-b]ピラゾリルなどのイミダゾピラゾリル基、例えば2, 3-ジヒドロイミダゾ[1, 2-b]ピラゾリルなどのジヒドロイミダゾピラゾリル基、例えばイミダゾ[1, 5-a]（または[1, 2-a]、または[3, 4-a]）ピリジル、1H（または3H）-イミダゾ[4, 5-b]（または[4, 5-c]）ピリジルなどのイミダゾピリジル基、例えば1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジルなどのピロロピリジル基、例えばピラゾロ[1, 5-a]（または

[2, 3-a] ピリジル、1H (または2H) -ピラゾロ [4, 3-b] ピリジルなどのピラゾロピリジル基、例えば1H (または2H) -ベンゾ [c] ピラゾリルなどのベンゾピラゾリル基、ジヒドロベンズイミダゾリル基、例えばベンゾ [d] [1H-1, 2, 3] トリアゾリルなどのベンゾトリアゾリル基、インドリジニル基、例えば1H-イソインドリルなどのイソインドリル基、例えば1H (または2H、または3H) -インダゾリルなどのインダゾリル基、インドリニル基、イソインドリニル基、プリニル基、例えば4H-キノリジニルなどのキノリジニル基、イソキノリル基、キノリル基、フタラジニル基、例えば1, 8-ナフタリジニルなどのナフタリジニル基、キノキサリニル基、例えば1, 2-ジヒドロキノキサリニルなどのジヒドロキノキサリニル基、例えば1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリニルなどのテトラヒドロキノキサリニル基、キナゾリニル基、例えば1, 4 (または3, 4) -ジヒドロキナゾリニルなどのジヒドロキナゾリニル基、例えば1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリニルなどのテトラヒドロキナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基、例えばピラジノ [2, 3-d] ピリダジニルなどのピラジノピリダジニル基、例えばイミダゾ [1, 2-b] [1, 2, 4] トリアジニルなどのイミダゾトリアジニル基、例えば1H-イミダゾ [4, 5-b] ピラジニルなどのイミダゾピラジニル基、例えば3H-プリン、イミダゾ [1, 5-a] (または [3, 4-a]) ピリミジンなどのイミダゾピリミジン基、イミダゾ [2, 3-b] (または [3, 4-b]) ピリダジニルなどのイミダゾピリダジニル基、1H-1- (または2) ピリミジニル基などが挙げられる。

(13) 酸素原子1~3個を含む飽和または不飽和、7~12員 (さらに好ましくは8~10員) の多環式 (さらに好ましくは二環式) 複素環基。

その具体例として、例えばベンゾ [b] (または [c]) フラニルなどのベンゾフラニル基、イソベンゾフラニル基、フロピリジル基、例えば2H-クロメニルなどのクロメニル基、クロマニル基、イソクロマニル基、例えば3-ベンズオキセピニルなどのベンズオキセピニル基、例えばシクロペンタ [b] ピラニルな

どのシクロペンタピラニル基、例えば2H-フロ[3, 2-b]ピラニルなどのフロピラニル基、などが挙げられる。

(14) イオウ原子1~3個を含む飽和または不飽和、7~12員（さらに好ましくは8~10員）の多環式（さらに好ましくは二環式）複素環基。

その具体例として、例えばベンゾ[b]チオフェニルなどのベンゾチオフェニル基、例えば4H-1, 3-ジチアナフタレニルなどのジヒドロジチアナフタレニル基、例えば1, 4-ジチアナフタレニルなどのジチアナフタレニル基などが挙げられる。

(15) 窒素原子1~3個および酸素原子1~2個を含む飽和または不飽和、7~12員（さらに好ましくは8~10員）の多環式（さらに好ましくは二環式）複素環基。

その具体例として、例えば4H-1, 3-ジオキソロ[4, 5-d]イミダゾリルなどのジオキソロイミダゾリル基、例えば4H-3, 1-ベンズオキサジニルなどのベンズオキサジニル基、例えば5H-ピリド[2, 3-d]オキサジニルなどのピリドオキサジニル基、例えば1H-ピラゾロ[4, 3-d]オキサゾリルなどのピラゾロオキサゾリル基、フロピリジル基などが挙げられる。

(16) 窒素原子1~3個およびイオウ原子1~2個を含む飽和または不飽和、7~12員（さらに好ましくは8~10員）の多環式（さらに好ましくは二環式）複素環基。

その具体例として、例えばチエノ[2, 3-d]イミダゾリルなどのチエノイミダゾリル基、チエノピリジル基、例えば2, 3-ジチア-1, 5-ジアザインダニルなどのジチアジアザインダニル基などが挙げられる。

(17) 酸素原子1~3個およびイオウ原子1~2個を含む飽和または不飽和、7~12員（さらに好ましくは8~10員）の多環式（さらに好ましくは二環式）複素環基。

その具体例としては、例えばチエノ[2, 3-b]フラニルなどのチエノフラニル基などが挙げられる。

(18) 窒素原子1個、酸素原子1個およびイオウ原子1個を含む飽和または不飽和、7～12員（さらに好ましくは8～10員）の多環式（さらに好ましくは二環式）複素環基。

その具体例としては、例えば4H [1, 3] -オキサチオロ [5, 4-b] ピロリルなどのオキサチオロピロリル基などが挙げられる。

(19) セレン原子1～2個を含む飽和または不飽和、7～12員（さらに好ましくは8～10員）多環式（さらに好ましくは二環式）複素環。

好ましい具体例として、ベンゾ [b]（または [c]）セレノフェニルなどのベンゾセレノフェニル基などが挙げられる。

(20) セレン原子1～2個および窒素原子1～3個を含む飽和または不飽和、7～12員（さらに好ましくは8～10員）の多環式（さらに好ましくは二環式）複素環。

その具体例としては、例えばセレノ [3, 2-b] ピリジルなどのセレノピリジル基などが挙げられる。

「アリールオキシ基」の好適な「アリール部分」としては、先に規定した「アリール部分」が挙げられ、より好適にはフェニル基が挙げられる。

「保護されたカルボキシ」としては、エステル化されたカルボキシ基が好適なものとして挙げられる。

エステル化されたカルボキシ基のエステル部分の好適な例としては、例えばメチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、ブチルエステル、イソブチルエステル、t-ブチルエステル、ペンチルエステル、ヘキシルエステルなどの低級アルキルエステル等が挙げられ、それらの基はさらに適当な置換基を少なくとも1個有していてもよく、その例として、例えば、アセトキシメチルエステル、プロピオニルオキシメチルエステル、ブチリルオキシメチルエステル、バレリルオキシメチルエステル、ピバロイルオキシメチルエステル、ヘキサノイルオキシメチルエステル、1（または2）-アセトキシエチルエステル、1（または2または3）-アセトキシプロピルエステル、1（または

2 または 3 または 4) - アセトキシブチルエステル、1 (または 2) - プロピオニルオキシエチルエステル、1 (または 2 または 3) - プロピオニルオキシプロピルエステル、1 (または 2) - ブチルオキシエチルエステル、1 (または 2) - イソブチルオキシエチルエステル、1 (または 2) - ピバロイルオキシエチルエステル、1 (または 2) - ヘキサノイルオキシエチルエステル、イソブチルオキシメチルエステル、2 - エチルブチルオキシメチルエステル、3, 3 - ジメチルブチルオキシメチルエステル、1 (または 2) - ペンタノイルオキシエチルエステルなどの低級アルカノイルオキシ (低級) アルキルエステル、例えば 2 - メシルエチルエステルなどの低級アルカンシルホニル (低級) アルキルエステル、例えば 2 - ヨードエチルエステル、2, 2, 2 - トリクロロエチルエステルなどのモノ (またはジまたはトリ) ハロ (低級) アルキルエステル、例えば メトキシカルボニルオキシメチルエステル、エトキシカルボニルオキシメチルエステル、2 - メトキシカルボニルオキシエチルエステル、1 - エトキシカルボニルオキシエチルエステル、1 - イソプロポキシカルボニルオキシエチルエステルなどの低級アルコキシカルボニルオキシ (低級) アルキルエステル、フタリジリデン (低級) アルキルエステル、または例えば (5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソール - 4 - イル) メチルエステル、(5 - エチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソール - 4 - イル) メチルエステル、(5 - プロピル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソール - 4 - イル) エチルエステルなどの (5 - 低級アルキル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソール - 4 - イル) (低級) アルキルエステル;

例えばビニルエステル、アリルエステルなどの低級アルケニルエステル;

例えばエチニルエステル、プロピニルエステルなどの低級アルキニルエステル;

例えばベンジルエステル、4 - メトキシベンジルエステル、4 - ニトロベンジルエステル、フェニルエチルエステル、トリチルエステル、ペンズヒドリルエステル、ビス (メトキシフェニル) メチルエステル、3, 4 - ジメトキシベンジルエステル、4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジ - t - ブチルベンジルエステルなどの適

当な置換基少なくとも1個を有していてもよいモノ（またはジまたはトリ）フェニル（低級）アルキルエステルのような適当な置換基を少なくとも1個有していてもよいアリール（低級）アルキルエステル；

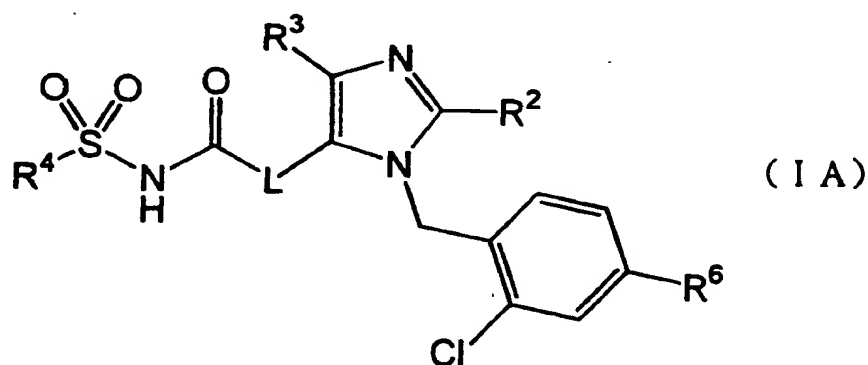
例えばフェニルエステル、4-クロロフェニルエステル、トリルエステル、*t*-ブチルフェニルエステル、キシリルエステル、メシチルエステル、クメニルエステルなどの適当な置換基を少なくとも1個を有していてもよいアリールエステル；

例えばシクロヘキシルエステル等のシクロ（低級）アルキルエステル；

フタリジルエステルなどのようなものが挙げられる。

上記置換基が置換されている場合、断らない限りその置換基の数は1～4個が好ましい。

目的化合物（I）の好ましいものとして、下記一般式（IA）：



（式中、 R^2 はメチル基であり、

R^3 は塩素であり、

R^4 は（1）アリール基で置換されていてもよい低級アルケニル基、（2）アリール基、（3）低級アルキル基、または（4）ハロゲンで置換されていてもよい複素環基であり、

R^6 は（1）アリール基、（2）複素環基、（3）臭素、（4）ハロ（低級）アルキル基、（5）低級アルキルチオ基、（6）ニトロ基、（7）アリール基で置換

された低級アルケニル基、(8) アリール基で置換された低級アルキニル基、(9) シクロ (低級) アルキル基またはアリール基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、(10) アリールオキシ基で置換されていてもよい低級アルキル基、または(11) 保護されたカルボキシ基または低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基であり、

Lはエテニレン基である) で示される化合物およびその塩が挙げられる。

上記化合物 (IA) のなかでも、 R^4 はアリール基、またはアリール基で置換されていてもよい低級アルケニル基であり、

R^6 は臭素、アリール基で置換された低級アルケニル基、アリール基で置換された低級アルキニル基、またはシクロ (低級) アルキル基で置換されていてもよい低級アルコキシ基である化合物またはその塩が特に好ましい。

上記化合物 (I) のなかでも、 R^1 は複素環基であって、(1) アリール基、(2) 複素環基、(3) ハロゲン、(4) ハロ (低級) アルキル基、(5) 低級アルキルチオ基、(6) ニトロ基、(7) アリール基で置換されていてもよい低級アルケニル基、(8) アリール基で置換されていてもよい低級アルキニル基、(9) シクロ (低級) アルキル基またはアリール基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、(10) アリールオキシ基、および(11) 保護されたカルボキシ基または低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、からなる群より選ばれる置換基で置換されている化合物またはその塩がさらに好ましい。

なかでも特に好ましい基を具体的に以下に挙げる。

R^1 : 2-クロロ-4-(2-フリル) フェニル、2-クロロ-4-(2-チエニル) フェニル、2-クロロ-4-(フェニルエチニル) フェニル、4-ブロモ-2-クロロフェニル、3-クロロ-4-ビフェニリル、2-クロロ-4-(1-プロポキシ) フェニル、2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ) フェニル、2-クロロ-4-(シクロペンチル) メチルオキシ) フェニル、2-クロロ-4-(シクロヘキシル) メチルオキシ) フェニル、4-ベンジルオキシ-2-クロロフェニル、2-クロロ-4-(メチルチオ) フェニル、2-クロロ-4-(ト

リフルオロメチル) フェニル、2-クロロ-4-(フェノキシメチル) フェニル、2-クロロ-4-ニトロフェニル、2-クロロ-4-((E)-2-フェニルエテニル) フェニル、1-ブロモ-2-ナフチル基、

R² : メチル基、

R³ : 塩素、

R⁴ : p-トリル、(E)-2-フェニルエテニル、ペンチル、フェニル、5-クロロ-2-チエニル、5-ブロモ-2-チエニル基、

R⁶ : 2-フリル、2-チエニル、フェニルエチニル、臭素、フェニル、1-プロポキシ、1-ペンチルオキシ、(シクロペンチル) メチルオキシ、(シクロヘキシル) メチルオキシ、ベンジルオキシ、メチルチオ、トリフルオロメチル、フェノキシメチル、ニトロ、(E)-2-フェニルエテニル基、

A : メチレン基、

L : エテニレン基。

目的化合物 (I) として好適な具体的化合物を以下に列挙する。

(1) (E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(2-フリル) ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-((4-メチルベンゼン) スルホニル)-2-プロペン酸アミド、

(2) (2E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(2-フリル) ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-(((E)-2-フェニルエテニル) スルホニル)-2-プロペン酸アミド、

(3) (E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(2-チエニル) ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-((4-メチルベンゼン) スルホニル)-2-プロペン酸アミド、

(4) (2E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(2-チエニル) ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-(((E)-2-フェニルエテニル) スルホニル)-2-プロペン酸アミド、

(5) (E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(フェニルエチニル)

ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - ((4 - メチルベンゼン) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、

(6) (2 E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (フェニルエチニル) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - (((E) - 2 - フェニルエテニル) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、

(7) (E) - 3 - (1 - (4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル) - 4 - クロロ - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - ((4 - メチルベンゼン) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、

(8) (E) - 3 - (1 - (4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル) - 4 - クロロ - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - (((E) - 2 - フェニルエテニル) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、

(9) (E) - 3 - [4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル] - N - (1 - ペンタンスルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、

(10) (E) - N - ベンゼンスルホニル - 3 - [4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル] - 2 - プロペン酸アミド、

(11) (E) - 3 - [4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル] - N - ((4 - メチルベンゼン) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、

(12) (E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - (((E) - 2 - フェニルエテニル) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、

(13) (E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - ((5 - クロロ - 2 - チエニル) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、

(14) (E) - N - ((5 - ブロモ - 2 - チエニル) スルホニル) - 3 - (4

ークロロー１－（２－クロロー４－フェニルベンジル）－２－メチルイミダゾールー５－イル）－２－プロペン酸アミド、

（１５）（Ｅ）－３－（（４－クロロー１－（２－クロロー４－（１－プロポキシ）ベンジル）－２－メチルイミダゾールー５－イル）－Ｎ－（（４－メチルベンゼン）スルホニル）－２－プロペン酸アミド、

（１６）（Ｅ）－３－（４－クロロー１－（２－クロロー４－（１－プロポキシ）ベンジル）－２－メチルイミダゾールー５－イル）－Ｎ－（（（Ｅ）－２－フェニルエテニル）スルホニル）－２－プロペン酸アミド、

（１７）（Ｅ）－３－（４－クロロー１－（２－クロロー４－（１－ペンチルオキシ）ベンジル）－２－メチルイミダゾールー５－イル）－Ｎ－（（４－メチルベンゼン）スルホニル）－２－プロペン酸アミド、

（１８）（Ｅ）－３－（４－クロロー１－（２－クロロー４－（１－ペンチルオキシ）ベンジル）－２－メチルイミダゾールー５－イル）－Ｎ－（（（Ｅ）－２－フェニルエテニル）スルホニル）－２－プロペン酸アミド、

（１９）（Ｅ）－３－（４－クロロー１－（２－クロロー４－（（シクロペンチル）メチルオキシ）ベンジル）－２－メチルイミダゾールー５－イル）－Ｎ－（１－ペンタンスルホニル）－２－プロペン酸アミド、

（２０）（Ｅ）－３－（４－クロロー１－（２－クロロー４－（（シクロペンチル）メチルオキシ）ベンジル）－２－メチルイミダゾールー５－イル）－Ｎ－（（４－メチルベンゼン）スルホニル）－２－プロペン酸アミド、

（２１）（２Ｅ）－３－（４－クロロー１－（２－クロロー４－（（シクロペンチル）メチルオキシ）ベンジル）－２－メチルイミダゾールー５－イル）－Ｎ－（（（Ｅ）－２－フェニルエテニル）スルホニル）－２－プロペン酸アミド、

（２２）（Ｅ）－３－（４－クロロー１－（２－クロロー４－（（シクロヘキシル）メチルオキシ）ベンジル）－２－メチルイミダゾールー５－イル）－Ｎ－（（４－メチルベンゼン）スルホニル）－２－プロペン酸アミド、

（２３）（２Ｅ）－３－（４－クロロー１－（２－クロロー４－（（シクロヘキ

- シル) メチルオキシ) ベンジル) - 2-メチルイミダゾール-5-イル) -N-(((E)-2-フェニルエテニル) スルホニル) - 2-プロペン酸アミド、
- (24) (E)-3-(1-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル) - 4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-イル) -N-((4-メチルベンゼン) スルホニル) - 2-プロペン酸アミド、
- (25) (E)-3-(1-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル) - 4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-イル) -N-(((E)-2-フェニルエテニル) スルホニル) - 2-プロペン酸アミド、
- (26) (E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(メチルチオ) ベンジル) - 2-メチルイミダゾール-5-イル) -N-((4-メチルベンゼン) スルホニル) - 2-プロペン酸アミド、
- (27) (E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(メチルチオ) ベンジル) - 2-メチルイミダゾール-5-イル) -N-(((E)-2-フェニルエテニル) スルホニル) - 2-プロペン酸アミド、
- (28) (E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル) ベンジル) - 2-メチルイミダゾール-5-イル) -N-((4-メチルベンゼン) スルホニル) - 2-プロペン酸アミド、
- (29) (E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル) ベンジル) - 2-メチルイミダゾール-5-イル) -N-(((E)-2-フェニルエテニル) スルホニル) - 2-プロペン酸アミド、
- (30) (E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(フェノキシメチル) ベンジル) - 2-メチルイミダゾール-5-イル) -N-((4-メチルベンゼン) スルホニル) - 2-プロペン酸アミド、
- (31) (E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(フェノキシメチル) ベンジル) - 2-メチルイミダゾール-5-イル) -N-(((E)-2-フェニルエテニル) スルホニル) - 2-プロペン酸アミド、
- (32) (E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-ニトロベンジル)

－2－メチルイミダゾール－5－イル)－N－((4－メチルベンゼン)スルホニル)－2－プロペン酸アミド、

(33) (E)－3－(4－クロロ－1－(2－クロロ－4－ニトロベンジル)－2－メチルイミダゾール－5－イル)－N－((E)－2－フェニルエテニル)スルホニル)－2－プロペン酸アミド、

(34) (E)－3－(4－クロロ－1－(2－クロロ－4－((E)－2－フェニルエテニル)ベンジル)－2－メチルイミダゾール－5－イル)－N－((4－メチルベンゼン)スルホニル)－2－プロペン酸アミド、

(35) (E)－3－(4－クロロ－1－(2－クロロ－4－((E)－2－フェニルエテニル)ベンジル)－2－メチルイミダゾール－5－イル)－N－(((E)－2－フェニルエテニル)スルホニル)－2－プロペン酸アミド、

(36) (E)－3－(1－(1－ブロモ－2－ナフチル)－4－クロロ－2－メチルイミダゾール－5－イル)－N－((4－メチルベンゼン)スルホニル)－2－プロペン酸アミド、

(37) (E)－3－(1－(1－ブロモ－2－ナフチル)－4－クロロ－2－メチルイミダゾール－5－イル)－N－(((E)－2－フェニルエテニル)スルホニル)－2－プロペン酸アミド、

(38) (E)－3－(4－クロロ－1－(2－クロロ－4－(1－ペンチルオキシ)ベンジル)－2－メチルイミダゾール－5－イル)－N－(1－ペンタンスルホニル)－2－プロペン酸アミド、

(39) (E)－3－(4－クロロ－1－(2－クロロ－4－(1－ペンチルオキシ)ベンジル)－2－メチルイミダゾール－5－イル)－N－((E)－1－ペンテン－1－イルスルホニル)－2－プロペン酸アミド、

(40) (E)－N－(1－ブタンスルホニル)－3－(4－クロロ－1－(2－クロロ－4－(1－ペンチルオキシ)ベンジル)－2－メチルイミダゾール－5－イル)－2－プロペン酸アミド、

(41) (E)－3－(4－クロロ－1－(2－クロロ－4－((E)－2－フェニルエテニル)ベンジル)－2－メチルイミダゾール－5－イル)－N－(1－ペンタンスルホニル)－2－プロ

ペン酸アミド、

(42) (E) - (3- (4-クロロ-1- (2-クロロ-4- ((E) -2-フェニルエテニル) ベンジル) -2-メチルイミダゾール-5-イル) -N- ((E) -1-ペンテン-1-イルスルホニル) -2-プロペン酸アミド、

(43) (E) -N- (1-ブタンスルホニル) -3- (4-クロロ-1- (2-クロロ-4- ((E) -2-フェニルエテニル) ベンジル) -2-メチルイミダゾール-5-イル) -2-プロペン酸アミド、

(44) (E) -3- (4-クロロ-1- (2-クロロ-4- (フェニルエチニル) ベンジル) -2-メチルイミダゾール-5-イル) -N- (1-ペンタンスルホニル) -2-プロペン酸アミド、

(45) (E) -3- (4-クロロ-1- (2-クロロ-4- (フェニルエチニル) ベンジル) -2-メチルイミダゾール-5-イル) -N- ((E) -1-ペンテン-1-イルスルホニル) -2-プロペン酸アミド、

(46) (E) -N- (1-ブタンスルホニル) -3- (4-クロロ-1- (2-クロロ-4- (2-フェニルエチニル) ベンジル) -2-メチルイミダゾール-5-イル) -2-プロペン酸アミド、

(47) (E) -3- (4-クロロ-1- ((3-クロロ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) メチル) -2-メチルイミダゾール-5-イル) -N- ((E) -2-フェニルエテニルスルホニル) -2-プロペン酸アミド、

(48) (E) -3- (4-クロロ-1- ((3-クロロ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) メチル) -2-メチルイミダゾール-5-イル) -N- ((4-メチルベンゼン) スルホニル) -2-プロペン酸アミド、

(49) (E) -3- (1- (4- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) -2-クロロベンジル) -4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-イル) -N- (1-ペンタンスルホニル) -2-プロペン酸アミド、

(50) (E) -3- (1- (4- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) -2-クロロベンジル) -4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-イル) -N- ((E) -1-ペンテン-1-イ

ルスルホニル) -2-プロペン酸アミド、

(51) (E) -3- (1- (4- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) -2-クロロベンジル) -4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-イル) -N- ((E) -2-フェニルエテニル) スルホニル) -2-プロペン酸アミド、

(52) (E) -3- (4-クロロ-1- (2-クロロ-4- (1-ペンチルオキシ) ベンジル) -2-エチルイミダゾール-5-イル) -N- ((E) -2-フェニルエテンスルホニル) -2-プロペン酸アミド、

(53) (E) -3- (1- (4-ブromo-2-クロロベンジル) -4-クロロ-2-エチルイミダゾール-5-イル) -N- ((E) -2-フェニルエテンスルホニル) -2-プロペン酸アミド、

(54) (E) -3- (4-クロロ-1- (2-クロロ-4- (フェニルエチニル) ベンジル) -2-エチルイミダゾール-5-イル) -N- ((E) -2-フェニルエテンスルホニル) -2-プロペン酸アミド、

(55) (E) -3- (4-クロロ-1- (2-クロロ-4- (フェニルエチニル) ベンジル) -2-エチルイミダゾール-5-イル) -N- ((4-メチルベンゼン) スルホニル) -2-プロペン酸アミド、

(56) (E) -N- (1-ブタンスルホニル) -3- (4-クロロ-1- (2-クロロ-4- (フェニルエチニル) ベンジル) -2-エチルイミダゾール-5-イル) -2-プロペン酸アミド、

(57) (E) -3- (4-クロロ-1- (2-クロロ-4- (フェニルエチニル) ベンジル) -2-エチルイミダゾール-5-イル) -N- (1-ペンタンスルホニル) -2-プロペン酸アミド、

(58) (E) -3- (4-クロロ-1- (2-クロロ-4- (フェニルエチニル) ベンジル) -2-エチルイミダゾール-5-イル) -N- ((E) -1-ペンテン-1-イルスルホニル) -2-プロペン酸アミド、

(59) (E) -3- (4-クロロ-1- (2-クロロ-4- ((E) -2-フェニルエテニル) ベンジル) -2-エチルイミダゾール-5-イル) -N- ((E) -2-フェニルエテンスルホニル) -2-プロペン酸アミド、

(60) (E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - ((E) - 2 - フェニルエテニル) ベンジル) - 2 - エチルイミダゾール - 5 - イル) - N - (4 - メチルベンゼンスルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、

(61) (E) - N - (1 - ブタンズルホニル) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - ((E) - 2 - フェニルエテニル) ベンジル) - 2 - エチルイミダゾール - 5 - イル) - 2 - プロペン酸アミド、

(62) (E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - ((E) - 2 - フェニルエテニル) ベンジル) - 2 - エチルイミダゾール - 5 - イル) - N - (1 - ペンタンスルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、

(63) (E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - ((E) - 2 - フェニルエテニル) ベンジル) - 2 - エチルイミダゾール - 5 - イル) - N - ((E) - 1 - ペンテン - 1 - イルスルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、

(64) (E) - 3 - (1 - (4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル) - 2, 4 - ジメチルイミダゾール - 5 - イル) - N - ((E) - 2 - フェニルエテンスルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、

(65) (E) - 3 - (4 - ブロモ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (1 - ペンチルオキシ) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - ((E) - 2 - フェニルエテンスルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、

(66) (E) - 3 - (1 - (2 - クロロ - 4 - (1 - ペンチルオキシ) ベンジル) - 4 - エチル - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - ((E) - 2 - フェニルエテンスルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、

(67) (E) - 2 - ベンジル - 3 - (1 - (2 - クロロ - 4 - (1 - ペンチルオキシ) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - ((E) - 2 - フェニルエテンスルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、

(68) (E) - 3 - (1 - (2 - クロロ - 4 - (1 - ペンチルオキシ) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - 2 - (1 - ペンチル) - N - ((E) - 2 - フェニルエテンスルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、

(69) (E) - 3 - (1 - (2 - クロロ - 4 - (1 - ペンチルオキシ) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - 2 - (3 - ピリジル) メチル - N - ((E) - 2 - フェニルエテンスルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、

(70) (E) - 3 - (1 - (2 - クロロ - 4 - (1 - ペンチルオキシ) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - 2 - メチル - N - ((E) - 2 - フェニルエテンスルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、

(71) (E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (1 - ペンチルオキシ) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - 2 - メチル - N - ((E) - 2 - フェニルエテンスルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、

(72) 4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (1 - ペンチルオキシ) ベンジル) - 2 - メチル - 5 - ((E) - 2 - フェニルエテンスルホニルカルバモイル) - 1H - イミダゾール、

(73) N - (4 - メチルベンゼンスルホニル) カルバミン酸 (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (1 - ペンチルオキシ) ベンジル) - 2 - メチル - 1H - イミダゾール - 5 - イル) メチルエステル、

(74) 4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (1 - ペンチルオキシ) ベンジル) - 5 - ((3 - (4 - メチルベンゼンスルホニル) ウレイド) メチル) - 2 - メチル - 1H - イミダゾール、

(75) 4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (1 - ペンチルオキシ) ベンジル) - 5 - ((3 - (4 - メチルベンゼンスルホニル) - 1 - メチルウレイド) メチル) - 2 - メチル - 1H - イミダゾール、および

(76) (E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (フェニルエチニル) ベンジル) - 2 - エチルイミダゾール - 5 - イル) - N - ((E) - 1 - ペンテン - 1 - イル) - 1 - イルスルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、およびそのナトリウム塩。

以下、目的化合物 (I) の製造法を詳細に説明する。

製造法 1 :

目的化合物 (I) またはその塩は、化合物 (I I) またはそのカルボキシ基における反応性誘導体あるいはそれらの塩を、化合物 (I I I) またはその塩と反応させることにより製造できる。

化合物 (I I) またはそのカルボキシ基における反応性誘導体、および化合物 (I I I) の好適な塩としては、化合物 (I) について例示したものと同一ものを挙げることができる。

化合物 (I I) のカルボキシ基における好適な反応性誘導体としては、酸ハロゲン化物、分子内酸無水物、分子間酸無水物および混合酸無水物を含めての酸無水物、活性アミド、活性エステルなどが挙げられる。該反応性誘導体の好適な例としては、酸塩化物；酸アジド；置換燐酸 [例えばジアルキル燐酸、フェニル燐酸、ジフェニル燐酸、ジベンジル燐酸、ハロゲン化燐酸など]、ジアルキル亜燐酸、亜硫酸、チオ硫酸、硫酸、スルホン酸 [例えばメタンスルホン酸など]、脂肪族カルボン酸 [例えば酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、ピバリン酸、ペントタン酸、イソペントタン酸、2-エチル酪酸、トリクロロ酢酸など]、芳香族カルボン酸 [例えば安息香酸など] などの酸との混合酸無水物；対称酸無水物；イミダゾール、4-置換イミダゾール、ジメチルピラゾール、トリアゾールまたはテトラゾールとの活性アミド；活性エステル [例えばシアノメチルエステル、メトキシメチルエステル、ジメチルイミノメチル $[(CH_3)_2N^+=CH-]$ エステル、ビニルエステル、プロパルギルエステル、p-ニトロフェニルエステル、2, 4-ジニトロフェニルエステル、トリクロロフェニルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、メシルフェニルエステル、フェニルアゾフェニルエステル、フェニルチオエステル、p-ニトロフェニルチオエステル、p-クレジルチオエステル、カルボキシメチルチオエステル、ピラニルエステル、ピリジルエステル、ピペリジルエステル、8-キノリルチオエステルなど] またはN-ヒドロキシ化合物 [例えばN, N-ジメチルヒドロキシルアミン、1-ヒドロキシ-2-1H-ピリドン、N-ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾールなど] とのエステルなどが挙げられる。これらの反応性誘導体は使用す

る化合物 (I I) の種類に応じて、それらの中から適宜選択することができる。

反応は、通常、慣用の溶媒、例えば水、アルコール [例えばメタノール、エタノールなど]、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、ピリジン、これらの混合物、反応に悪影響を及ぼさないその他の任意の溶媒の中で実施する。これらの慣用の溶媒は、単独で、あるいは混合物として用いてもよい。

この反応において、化合物 (I I) を遊離酸の形で、またはその塩の形で、使用するときには、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'-モルホリノエチルカルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'- (4-ジエチルアミノシクロヘキシル) カルボジイミド、N, N'-ジエチルカルボジイミド、N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド、N-エチル-N'- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド、N, N'-カルボニルビス (2-メチルイミダゾール)、ペンタメチレンケテン-N-シクロヘキシルイミン、ジフェニルケテン-N-シクロヘキシルイミン、エトキシアセチレン、1-アルコキシ-1-クロロエチレン、亜リン酸トリアルキル、ポリリン酸エチル、ポリリン酸イソプロピル、オキシ塩化リン (塩化ホスホリル)、三塩化リン、ジフェニルホスホリアルアジド、クロロリン酸ジフェニル、ジフェニルホスフィン酸クロリド、塩化チオニル、塩化オキサリル、ハロギ酸低級アルキル [例えばクロロギ酸エチル、クロロギ酸イソプロピルなど]、トリフェニルホスフィン、2-エチル-7-ヒドロキシベンゾイソオキサゾリウム塩、水酸化2-エチル-5- (m-スルホフェニル) イソオキサゾリウム分子内塩、1- (p-クロロベンゼンスルホニルオキシ)-6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール、いわゆるヴィルスマイヤー試薬 (N, N-ジメチルホルムアミドと塩化チオニル、ホスゲン、クロロギ酸トリクロロメチル、オキシ塩化リンなどとの反応により調製される) などの慣用の縮合剤の存在下に反応を実施するのが好ましい。

重炭酸アルカリ金属、トリ低級アルキルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミ

ノピリジン、N-低級アルキルモルホリン、N, N-ジ低級アルキルアニリン（例えばN, N-ジメチルアニリンなど）、N, N-ジ低級アルキルベンジルアミンなどの無機または有機塩基の存在下に反応を実施することもできる。

反応温度はとくに限定されず、通常、冷却下ないし加熱下に反応を実施する。前記化合物は、いずれも必要に応じて通常の方法を使用して好適な塩類とすることができる。また、いずれも必要に応じて通常の有機化合物精製法、すなわち、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィーなどの手段により精製することができる。また化合物の同定は、NMRスペクトル分析、マスマスペクトル分析、IRスペクトル分析、元素分析、融点測定などにより行うことができる。

本発明の化合物は、1か所以上の不斉中心を有することもあり、それゆえ、それらは鏡像体またはジアステレオマーとして存在しうる。さらにアルケニル基を含有する式の化合物の若干のものは、シスまたはトランス異性体として存在しうる。いずれの場合にも、本発明はそれらの混合物および各個の異性体をともに含有するものである。

本発明の化合物またはその塩は、溶媒和物の形をとることもありうるが、これも本発明の範囲に含まれる。溶媒和物としては、好ましくは、水和物、エタノール和物などが挙げられる。

目的化合物（I）の有用性を例証するために、化合物（I）の薬理データを以下に示す。

試験例 1

（d b / d b マウスを用いた血糖降下作用）

試験化合物

化合物 A :

(E) - 3 - [4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル] - N - ((4 - メチルベンゼン) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミド（実施例 11 の化合物）

使用動物：

C57BL/KsJ-db^m db⁺/db⁺, C57BL/KsJ-db^m +m/+m (Jackson Laboratory) の5週齢の雌性マウスを購入し、2～3週間の馴化期間の後実験に用いた。

薬剤投与：

乳鉢を用いて検体を粉末餌 (CE-2、日本クレア) に混合した。混合比は、100mg/kgで0.1%、30mg/kgで0.03%、10mg/kgで0.01%の割合とした。群毎に2回/週、新しい餌に交換し、給餌量と残餌量を記録してその差から摂餌量を算出した。

試験スケジュール：

雌性db/dbマウスを体重、血糖値、血漿中トリグリセライド濃度に基づいて群分けした後、14日間薬物の混餌投与を行なった (実験期間は8週齢～10週齢)。7日目と14日目の午前中に、ヘパリン処理を施したガラスキャピラリーチューブ (Chase Heparinized Capillary Tubes) を用いて眼窩静脈叢より採血し、遠心分離により血漿画分を得た。測定項目は0日目と14日目に血糖値、血漿中トリグリセライド濃度、血漿インスリン濃度、7日目に血糖値、血漿中トリグリセライド濃度とした。又、0、7、14日目に体重を測定した。最終採血後、CO₂ガスにより屠殺した。

測定法：

血糖値の測定には10～15μlの血漿を用い、グルコース酸化酵素法 (グルコースCII-テストワコー、和光純薬) により測定した。血漿中トリグリセライド濃度の測定には10～15μlの血漿を用い、GPO-p-クロロフェノール法 (トリグリセライドG-テストワコー) またはGPO-DAOS法 (トリグリセライドE-テストワコー) により測定した。上記の測定は採血後速やかに行なった。血漿インスリン濃度の測定には20μlの血漿 (-20℃で保存可能) を用い、抗体法 (ファデセフインスリンRIAキット、カビファルマシア) により測定した。

結果：

d b / d b マウスの対照群と、+ / + マウスの血糖値、血漿中トリグリセライド濃度の差を100%として、被験薬剤投与群の血糖値、血漿中トリグリセライド濃度の降下率(%)を求めた。結果を表1に示す。

表 1

試験化合物	投与量 (mg/kg)	血糖低下作用 (%)
化合物A	3.2	63%

治療目的には、本発明の化合物(I)を医薬製剤の形で使用できる。該医薬製剤は、経口投与、非経口投与または外用(局所適用)に適した固体、半固体または液状の製薬上許容される有機もしくは無機賦形剤との混合物の形で該化合物のいずれかを活性成分として含有するものである。医薬製剤としては、カプセル剤、錠剤、糖衣錠、顆粒剤、座剤、液剤、ローション剤、懸濁剤、乳剤、軟膏、ゲル剤などが挙げられる。所望により、これらの製剤に、佐剤、補助物質、安定剤、湿潤剤または乳化剤、緩衝剤、その他の常用添加物を配合することができる。化合物(I)の用量は、患者の年齢および症状によっても異なるが、前記諸疾患の治療には、化合物(I)の平均一回量として約0.1mg、1mg、10mg、50mg、100mg、250mg、500mgおよび1000mgが有効であろう。一般には、1日当たり0.1mg/固体～約1000mg/固体の間の量を投与すればよい。

本発明を下記の製造例および実施例によってさらに詳細に説明する。

製造例1-1

4, 5-ジブロモ-2-メチルイミダゾール(4.91g)をN, N-ジメチルホルムアミド(50ml)に溶解し、60%水素化ナトリウム(901mg)を氷冷下で徐々に加えた。室温で1時間攪拌した後、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド(3.75g)を氷冷下で徐々に滴下し、室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧下で留去した後、残渣に酢酸エチルを添加し、飽和炭酸水素

ナトリウム水溶液で洗浄し、続いて食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝3／1）で精製し、4, 5-ジブロモ-2-メチル-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）イミダゾール（7.6 g）を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.00 (9H, s), 0.92 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 2.47 (3H, s), 3.55 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 5.24 (2H, s).

製造例 1-2

4, 5-ジブロモ-2-メチル-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）イミダゾール（29.2 g）をテトラヒドロフラン（250 ml）に溶解し、1.63 Nの1-ブチルリチウム／ヘキサン溶液（58.1 ml）を -55°C から -60°C で20分かけて滴下した。 -60°C で30分攪拌した後、N, N-ジメチルホルムアミド（58 g）を -55°C から -60°C で徐々に滴下し、室温で1時間攪拌した。飽和食塩水を添加し、酢酸エチルで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝3／1）で精製し、4-ブロモ-2-メチル-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）イミダゾール-5-カルバルデヒド（18.5 g）を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.00 (9H, s), 0.91 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 2.52 (3H, s), 3.58 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 5.70 (2H, s), 9.71 (1H, s).

製造例 1-3

4-ブロモ-2-メチル-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）イミダゾール-5-カルバルデヒド（18.5 g）をエタノール（80 ml）に溶解し、6 N塩酸（80 ml）を添加して、1時間加熱還流した。溶媒を減圧下で留去し、氷冷下で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を弱アルカリ性になるまで添加した。析出した結晶を濾取し、結晶をメタノールで洗浄した後、減圧下で加熱乾燥し、5-ブロモ-2-メチルイミダゾール-4-カルバルデヒド（9.1

7 g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.45 (3H, s), 9.53 (1H, s).

製造例 1-4

5-ブロモ-2-メチルイミダゾール-4-カルバルデヒド (400 mg) を濃塩酸 (6 ml) に溶解し、24 時間加熱還流した。氷冷下で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を弱アルカリ性になるまで添加し、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、続いて食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残渣にヘキサンを添加し、結晶を濾取して、5-クロロ-2-メチルイミダゾール-4-カルバルデヒド (222 mg) を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.45 (3H, s), 9.58 (1H, s).

製造例 2

2-クロロ-4-ヨードトルエン (7.59 g) の四塩化炭素 (76 ml) 溶液に室温でN-ブロモスクシンイミド (5.89 g)、2, 2'-アゾビス (4-メトキシ-2, 4-ジメチルバレロニトリル) (和光V-70、281 mg) を加え55℃で3.5時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷した後、ヘキサン (76 ml) を加え、不溶物を濾過して除いた。濾液を濃縮した後、残渣をヘキサンに再び溶かし、水、5%チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して2-クロロ-4-ヨードベンジルブロミド (8.45 g) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 4.52 (2H, s), 7.16 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.59 (1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 7.76 (1H, d, $J=2\text{Hz}$).

製造例 3-1

テトラキス (トリフェニルフォスフィン) パラジウム (213 mg) のトルエン (7 ml) 懸濁液に、室温下2-クロロ-4-ヨードトルエン (2.33 g) を加えた。室温下で30分攪拌後、この混合物にフェニルボロン酸 (1.35 g) のEtOH (2 ml) 溶液および2M炭酸ナトリウム水溶液 (9.25 ml) を

加えて加熱還流した。3時間後反応液を冷却し、有機層を分取した。水層をヘキサン（4 ml）で抽出した。有機層を合わせ、飽和重曹水（4 ml）および飽和食塩水で（4 ml）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮し、残渣（2.11 g）にヘキサン（10 ml）およびシリカゲル（4 g）を加えて室温下で1時間攪拌した。シリカゲルを濾去後、濾液を濃縮し、2-クロロ-4-フェニルトルエンを淡褐色油状物（1.86 g、99.4%）として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.40(3H, s), 7.23-7.60(8H, m).

製造例 3-2

前記製造例 2 と同様にして、2-クロロ-4-フェニルトルエン（3.6 g）から2-クロロ-4-フェニルベンジルブロマイドを無色結晶（3.22 g）として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 4.64(2H, s), 7.35-7.63(8H, m).

m. p. 73-74°C.

製造例 4-1

2-クロロ-4-ヨードトルエン（22.0 g）をN, N-ジメチルホルムアミド（110 ml）に溶解し、ヨウ化銅（I）（49.8 g）、クロロジフルオロ酢酸エチル（37.8 g）、フッ化カリウム（15.2 g）を添加して、内温116°Cで70時間攪拌した。反応液をセライトを用いて濾過した後、濾液に氷冷下で水（11 ml）、ジエチルエーテル（110 ml）を添加し、セライトを用いて濾過した。濾液を分液し、水層をジエチルエーテル（110 ml）で再度抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水（110 ml）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮し、2-クロロ-4-トリフルオロメチルトルエン（23.0 g）を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.43(3H, s), 7.34(1H, d, J=8Hz), 7.42(1H, d, J=8Hz), 7.60(1H, s).

製造例 4-2

前記製造例 2 と同様にして、2-クロロ-4-トリフルオロメチルトルエン (10.0 g) から 2-クロロ-4-(トリフルオロメチル) ベンジルブロミド (6.20 g) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 4.59 (2H, s), 7.52 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.57 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.67 (1H, s).

製造例 5-1

3-クロロ-4-メチルフェノール (2.00 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (10.0 ml) に溶解し、炭酸カリウム (2.91 g) とヨウ化1-プロピル (2.62 g) を添加した。室温で 20 時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮し、水を添加して A c O E t で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1 で溶出し、目的物の画分を減圧濃縮して、2-クロロ-4-(1-プロポキシ) トルエン (2.18 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.02 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.72-1.85 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.88 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 6.71 (1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 6.90 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.09 (1H, d, $J=8\text{Hz}$).

製造例 5-2

前記製造例 2 と同様にして、2-クロロ-4-(1-プロポキシ) トルエン (2.14 g) から、2-クロロ-4-(1-プロポキシ) ベンジルブロミド (2.26 g) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.03 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.75-1.87 (2H, m), 3.90 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.59 (2H, s), 6.78 (1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 6.93 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.32 (1H, d, $J=8\text{Hz}$).

製造例 6-1

前記製造例 5-1 と同様にして、2-クロロ-4-メチルフェノール (10.0 g) から 2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ) トルエン (16.3 g) を淡褐色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.93 (3H, t, $J=6\text{Hz}$), 1.40 (4H, m), 1.76 (2H, m), 2.29 (2H, s),

3.90 (2H, t, J=6Hz), 6.70 (1H, dd, J=8, 2Hz), 6.90 (1H, d, J=2Hz), 7.10 (1H, d, J=8Hz).

製造例 6-2

前記製造例 2 と同様にして、2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ) トルエン (16.2 g) から 2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ) ベンジルブロミド (21.9 g) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.93 (3H, t, J=6Hz), 1.40 (4H, m), 1.76 (2H, m), 3.93 (2H, t, J=6Hz), 4.58 (2H, s), 6.77 (1H, dd, J=8, 2Hz), 6.92 (1H, d, J=2Hz), 7.32 (1H, d, J=8Hz).

製造例 7-1

3-クロロ-4-メチルフェノール (1.00 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (8 ml) 溶液に粉末炭酸カリウム (1.44 g) を加え 80℃ に加熱した。ここにメタンスルホン酸シクロペンチルメチルエステル (1.57 g) を加え 120℃ で 3 時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷し、水を加えヘキサンで 3 回抽出した。有機層をまとめて 1 N 水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, ヘキサン) で精製して 2-クロロ-4-(シクロペンチル) メチルオキシ) トルエン (1.46 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.22-1.93 (8H, m), 2.29 (3H, s), 2.34 (1H, sept, J=7Hz), 3.78 (2H, d, J=7Hz), 6.71 (1H, dd, J=8 and 2Hz), 6.91 (1H, d, J=2Hz), 7.09 (1H, d, J=8Hz).

製造例 7-2

前記製造例 2 と同様にして、2-クロロ-4-(シクロペンチル) メチルオキシ) トルエン (1.45 g) から 2-クロロ-4-(シクロペンチル) メチルオキシ) ベンジルブロミド (2.06 g) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.23-1.92 (8H, m), 2.34 (1H, sept, J=7Hz), 3.81 (2H, d, J=7Hz), 4.59 (2H, s), 6.78 (1H, dd, J=9 and 2Hz), 6.93 (1H, d, J=2Hz), 7.32 (1H, d, J=9Hz).

製造例 8-1

前記製造例 5-1 と同様にして、3-クロロ-4-メチルフェノール (926 mg) から 2-クロロ-4-((シクロヘキシル)メチルオキシ)トルエン (1.41 g) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.95-1.40 (5H), 1.64-1.90 (6H), 2.29 (3H, s), 3.70 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 6.70 (1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 6.89 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.08 (1H, d, $J=8\text{Hz}$).

製造例 8-2

前記製造例 2 と同様にして、2-クロロ-4-((シクロヘキシル)メチルオキシ)トルエン (1.00 g) から 2-クロロ-4-((シクロヘキシル)メチルオキシ)ベンジルブロミド (1.35 g) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.94-1.40 (5H), 1.63-1.94 (6H), 3.73 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 4.59 (2H, s), 6.79 (1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 6.93 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.32 (1H, d, $J=8\text{Hz}$).

製造例 9

4-ブロモ-2-クロロベンジルアルコール (3.56 g)、無水トリエチルアミン (3 ml) の無水ジクロロメタン (36 ml) 溶液に窒素気流中、氷冷下メタンスルホンクロリド (1.4 ml) を滴下した。そのまま 1 時間攪拌後、反応液を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾液を濃縮し、4-ブロモ-2-クロロ-1-((メタンスルホンオキシ)メチル)ベンゼンを淡褐色固体 (4.77 g) として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 3.03 (3H, s), 5.29 (2H, s), 7.37 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J=8, 1\text{Hz}$), 7.60 (1H, d, $J=1\text{Hz}$).

Mass (ESI) : m/z 298 ($M-1$).

製造例 10-1

4-ブロモ-2-クロロ安息香酸メチルエステル (1.25 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に、氷冷下ナトリウムチオメトキシド (459 mg) を加えそのまま 2 時間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸を加え生成物をジエチルエーテルで 3 回抽出した。有機層をまとめて水、飽和食塩水で順に洗浄し、

無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝10／1）により2-クロロ-4-（メチルチオ）安息香酸メチルエステル（835mg）を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.49(3H, s), 3.90(3H, s), 7.11(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.23(1H, s), 7.78(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

製造例 10-2

氷冷下、水素化リチウムアルミニウム（139mg）のテトラヒドロフラン（8ml）懸濁液に2-クロロ-4-（メチルチオ）安息香酸メチルエステル（806mg）を滴下し、そのまま1時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈した後、1N塩酸（10ml）を滴下し、生成物をジエチルエーテルで3回抽出した。有機層をまとめて飽和重曹水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、2-クロロ-4-（メチルチオ）ベンジルアルコール（725mg）を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.92(1H, br t, $J=7\text{Hz}$), 2.48(3H, s), 4.73(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.15(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.23(1H, s), 7.37(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

製造例 10-3

前記製造例9と同様にして、2-クロロ-4-（メチルチオ）ベンジルアルコール（687mg）から2-クロロ-1-（（メタンスルホニルオキシ）メチル）-4-（メチルチオ）ベンゼン（1.02g）を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.48(3H, s), 3.00(3H, s), 5.30(2H, s), 7.15(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 7.26(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.38(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

製造例 11

前記製造例9と同様にして、2-クロロ-4-ニトロベンジルアルコール（2.5g）から2-クロロ-1-（（メタンスルホニルオキシ）メチル）-4-ニトロベンゼン（3.56g）を褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 3.12(3H, s), 5.40(2H, s), 7.73(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.18(1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 8.79(1H, d, $J=2\text{Hz}$).

製造例 12-1

4-アミノ-2-クロロ安息香酸 (10.01 g) を 12.5% 硫酸 (400 ml) に 70℃ に加熱して均一に溶かした後、氷冷した。この懸濁液に 8℃ 以下で亜硝酸ナトリウム水溶液 (4.24 g/水 12 ml) を 5 分間かけて滴下した。5 分後この溶液を 80℃ の水 (500 ml) 中に徐々に注ぐと激しく発泡して赤色溶液になった。反応溶液をさらに 80℃ で 1 時間攪拌した。放冷した後、生成物をジエチルエーテルで 3 回抽出した。有機層をまとめて希塩酸、水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣に少量のジイソプロピルエーテルを加えて結晶化させ、2-クロロ-4-ヒドロキシ安息香酸 (6.32 g) を橙色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 6.79 (1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 6.88 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.77 (1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass (ESI) : m/e 171 (M-H) $^-$.

製造例 12-2

2-クロロ-4-ヒドロキシ安息香酸 (695 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (3.5 ml) 溶液に炭酸カリウム (1.67 g) および臭化ベンジル (1.73 g) を加え室温で 14 時間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸を加え生成物をジエチルエーテルで 3 回抽出した。有機層をまとめて水、飽和重曹水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、ジイソプロピルエーテル/ヘキサンから再結晶し、4-ベンジルオキシ-2-クロロ安息香酸ベンジルエステル (1.13 g) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) : 5.09 (2H, s), 5.32 (2H, s), 6.87 (1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 7.05 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.29-7.50 (10H, m), 7.91 (1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass (ESI) : m/e 353 (M+H) $^+$.

製造例 12-3

4-ベンジルオキシ-2-クロロ安息香酸ベンジルエステル (1.12 g) にエタノール (8.8 ml)、1, 4-ジオキサン (2.2 ml)、1 N 水酸化ナ

トリウム水溶液 (4.7 ml) を加え 70℃ で 1.5 時間攪拌した。溶媒を留去した後、残渣に水を加えて溶かし、ジエチルエーテルで洗浄した。この水層を 1 N 塩酸で酸性にし、析出した沈殿を濾取して 4-ベンジルオキシ-2-クロロ安息香酸 (810 mg) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 5.20 (2H, s), 7.06 (1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 7.18 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.29-7.50 (5H, m), 7.82 (1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass (ESI) : m/e 261 (M-H) $^-$.

製造例 12-4

窒素雰囲気下で 4-ベンジルオキシ-2-クロロ安息香酸 (788 mg) のテトラヒドロフラン (7.9 ml) 溶液に、室温でボラン・ジメチルスルフィド錯体 (10.0 M, 0.6 ml) を滴下し、2.5 時間加熱還流した。反応液を室温まで放冷した後、1 N 塩酸 (1.5 ml) を注意深く滴下し、30 分間攪拌した。反応液に水を加え生成物を酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層をまとめて飽和重曹水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジルアルコール (778 mg) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.83 (1H, br t, $J=7\text{Hz}$), 4.70 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 5.05 (2H, s), 6.88 (1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 7.01 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.28-7.46 (6H, m).

製造例 12-5

前記製造例 9 と同様にして、4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジルアルコール (523 mg) から 4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジルクロリド (639 mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 4.67 (2H, s), 5.05 (2H, s), 6.87 (1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 7.02 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.28-7.44 (6H, m).

製造例 13-1

4-ブロモ-2-クロロベンジルアルコール (14.48 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (72 ml) 溶液に、氷冷下イミダゾール (5.34 g) およ

び *tert*-ブチルクロロジフェニルシラン (19.8 g) を加え 1 時間攪拌した。反応液に水を加え生成物をヘキサンで 2 回抽出した。有機層をまとめて水、飽和重曹水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン) により 4-ブロモ-1-((*tert*-ブチルジフェニルシロキシ)メチル)-2-クロロベンゼン (29.22 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.10(9H, s), 4.75(2H, s), 7.32-7.50(8H, m), 7.55-7.72(5H, m).

製造例 13-2

窒素気流中、4-ブロモ-1-((*tert*-ブチルジフェニルシロキシ)メチル)-2-クロロベンゼン (8.65 g) のテトラヒドロフラン (22 ml) 溶液に -75°C で 1-ブチルリチウム/ヘキサン溶液 (1.54 M、13.5 ml) を加え 15 分間攪拌した。反応溶液をいったん 10°C まで昇温した後、再び -75°C に冷却し、1-ホルミルピペリジン (2.55 g) を 10 分間かけて滴下した。その後反応溶液を室温まで 3 時間かけて昇温した。反応溶液に塩化アンモニウム水溶液を加え、生成物をヘキサンで 2 回抽出した。有機層をまとめて希塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 40/1) により 4-((*tert*-ブチルジフェニルシロキシ)メチル)-3-クロロベンズアルデヒド (3.26 g) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.14(9H, s), 4.87(2H, s), 7.33-7.51(6H, m), 7.63-7.75(4H, m), 7.81(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.84(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 7.97(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 9.97(1H, s).

製造例 13-3

4-((*tert*-ブチルジフェニルシロキシ)メチル)-3-クロロベンズアルデヒド (3.24 g) のエタノール (32 ml) 懸濁液に、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム (149 mg) を加え室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を約半量まで濃縮した後、水を加え生成物をジイソプロピルエーテルで 2 回抽出した。

有機層をまとめて飽和重曹水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝5／1）で精製し、4-（（*tert*-ブチルジフェニルシロキシ）メチル）-3-クロロベンジルアルコール（3.08 g）を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.12(9H, s), 1.70(1H, br t, $J=5\text{Hz}$), 4.69(2H, d, $J=5\text{Hz}$), 4.83(2H, s), 7.27-7.50(8H, m), 7.65-7.78(5H, m).

製造例 13-4

前記製造例9と同様にして、4-（（*tert*-ブチルジフェニルシロキシ）メチル）-3-クロロベンジルアルコール（3.05 g）から1-（（*tert*-ブチルジフェニルシロキシ）メチル）-2-クロロ-4-（（メタンスルホニルオキシ）メチル）ベンゼン（3.80 g）を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.12(9H, s), 2.97(3H, s), 4.83(2H, s), 5.21(2H, s), 7.33-7.50(8H, m), 7.63-7.75(4H, m), 7.77-7.83(1H, m).

製造例 13-5

フェノール（969 mg）のN, N-ジメチルホルムアミド（27 ml）溶液に粉末炭酸カリウム（1.92 g）を加え5分間室温で攪拌した後、1-（（*tert*-ブチルジフェニルシロキシ）メチル）-2-クロロ-4-（（メタンスルホニルオキシ）メチル）ベンゼン（3.39 g）を加え100℃で3時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷し、水を加えヘキサンで2回抽出した。有機層をまとめて水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン／酢酸エチル＝50／1）で精製して1-（（*tert*-ブチルジフェニルシロキシ）メチル）-2-クロロ-4-（フェノキシメチル）ベンゼン（2.65 g）を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.12(9H, s), 4.83(2H, s), 5.04(2H, s), 6.93-7.04(3H, m), 7.25-7.50(10H, m), 7.65-7.73(4H, m), 7.73-7.80(1H, m).

製造例 1 3-6

氷冷下 1-((tert-ブチルジフェニルシロキシ)メチル)-2-クロロ-4-(フェノキシメチル)ベンゼン (2.84 g) のテトラヒドロフラン (14 ml) 溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム/テトラヒドロフラン溶液 (1.0 M、7.0 ml) を加え 1.5 時間攪拌した。反応液に水を加え生成物を酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層をまとめて 1 N 塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=5/1) で精製し、2-クロロ-4-(フェノキシメチル)ベンジルアルコール (1.38 g) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.92 (1H, br t, $J=6\text{Hz}$), 4.79 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 5.05 (2H, s), 6.88-7.06 (3H, m), 7.23-7.40 (3H, m), 7.42-7.57 (2H, m).

製造例 1 3-7

前記製造例 9 と同様にして、2-クロロ-4-(フェノキシメチル)ベンジルアルコール (1.36 g) から 2-クロロ-1-((メタンスルホニルオキシ)メチル)-4-(フェノキシメチル)ベンゼン (1.83 g) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.03 (3H, s), 5.07 (2H, s), 5.35 (2H, s), 6.91-7.04 (3H, m), 7.25-7.42 (3H, m), 7.44-7.67 (2H, m).

製造例 1 4-1

前記製造例 1 2-4 と同様にして、3-クロロ-4-メチル安息香酸 (25.0 g) から 3-クロロ-4-メチルベンジルアルコール (23.0 g) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.36 (3H, s), 4.65 (2H, s), 7.14 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.23 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.36 (1H, s).

製造例 1 4-2

3-クロロ-4-メチルベンジルアルコール (2.00 g) とトリエチルアミ

ン (8.9 ml) のジメチルスルホキサイド (10 ml) 溶液に、水冷下で三酸化硫黄-ピリジン錯体 (4.47 g) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を氷水にあけてジエチルエーテルで抽出した。有機層を1N塩酸、飽和食塩水、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に濃縮乾固して3-クロロ-4-メチルベンズアルデヒド (1.40 g) を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.46 (3H, s), 4.65 (2H, s), 7.40 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 9.92 (1H, s).

製造例 14-3

後記製造例 15-2 と同様にして、3-クロロ-4-メチルベンズアルデヒド (1.40 g) とベンジルホスホン酸ジエチルエステル (2.27 g) から (E)-2-クロロ-4-(2-フェニルエテニル) トルエン (1.55 g) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.38 (3H, s), 7.00 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.08 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.18-7.53 (8H).

製造例 14-4

前記製造例 2 と同様にして、(E)-2-クロロ-4-(2-フェニルエテニル) トルエン (1.35 g) から (E)-2-クロロ-4-(2-フェニルエテニル) ベンジルブロミド (309 mg) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 4.61 (2H, s), 7.01 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.14 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.24-7.57 (8H).

製造例 15-1

5-クロロ-2-メチルイミダゾール-4-カルバルデヒド (433 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (4.3 ml) 溶液に、水冷下で粉末炭酸カリウム (616 mg) および 2-クロロ-4-ヨードベンジルブロミド (1.2 当量) を加え室温で2.5時間攪拌した。この反応混合物に水、飽和食塩水を加え生成物を酢酸エチルで2回抽出した。有機層をまとめて飽和食塩水で洗浄し、無水硫

酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝5／1）で精製して4-クロロ-1-（2-クロロ-4-ヨードベンジル）-2-メチルイミダゾール-5-カルバルデヒド（1.01 g）を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.33(3H, s), 5.56(2H, s), 6.21(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.50(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 7.78(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 9.75(1H, s).

Mass (ESI) : m/e 395 ($M+H$) $^+$.

製造例 15-2

4-クロロ-1-（2-クロロ-4-ヨードベンジル）-2-メチルイミダゾール-5-カルバルデヒド（1.01 g）のテトラヒドロフラン（10 ml）溶液に、（トリフェニルホスホラニリデン）酢酸メチル（1.27 g）を加え4時間加熱還流した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝3／1）で精製して（E）-3-（4-クロロ-1-（2-クロロ-4-ヨードベンジル）-2-メチルイミダゾール-5-イル）-2-プロペン酸メチルエステル（974 mg）を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.33(3H, s), 3.75(3H, s), 5.15(2H, s), 6.17(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.49(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.28(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.53(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 7.81(1H, d, $J=2\text{Hz}$).

Mass (ESI) : m/e 451 ($M+H$) $^+$.

製造例 15-3

窒素雰囲気下でテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（89 mg）、（E）-3-（4-クロロ-1-（2-クロロ-4-ヨードベンジル）-2-メチルイミダゾール-5-イル）-2-プロペン酸メチルエステル（350 mg）、2-フリルボロン酸（135 mg）、粉末炭酸カリウム（321 mg）、N, N-ジメチルホルムアミド（3.5 ml）の混合物を80℃で4時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷した後、水を加え、沈殿を濾取した。この沈殿をクロロホルムに溶かし、飽和重曹水、飽和食塩水で順に洗浄し、硫酸マグネシウ

ムで乾燥した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／酢酸エチル＝10／1）で精製して（E）－3－（4－クロロ－1－（2－クロロ－4－（2－フリル）ベンジル）－2－メチルイミダゾール－5－イル）－2－プロペン酸メチルエステル（336mg）を淡黄色粉末として得た。
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.36(3H, s), 3.74(3H, s), 5.22(2H, s), 6.44-6.50(2H, m), 6.50(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.68(1H, d, $J=3\text{Hz}$), 7.34(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.43-7.50(2H, m), 7.76(1H, d, $J=2\text{Hz}$).

Mass (ESI) : m/e 391 (M+H)+.

製造例 15-4

（E）－3－（4－クロロ－1－（2－クロロ－4－（2－フリル）ベンジル）－2－メチルイミダゾール－5－イル）－2－プロペン酸メチルエステル（319mg）の1, 4-ジオキサン（1.6ml）懸濁液に1N水酸化ナトリウム水溶液（1.2ml）を加え50℃で1時間攪拌した。反応混合物を氷冷した後、1N塩酸（1.2ml）を滴下して中和し、生成物をクロロホルム－メタノール（4／1）で3回抽出した。有機層をまとめて飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して（E）－3－（4－クロロ－1－（2－クロロ－4－（2－フリル）ベンジル）－2－メチルイミダゾール－5－イル）－2－プロペン酸（310mg）を灰白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.34(3H, s), 5.41(2H, s), 6.26(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.58(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.62(1H, dd, $J=3$ and 2Hz), 7.09(1H, d, $J=3\text{Hz}$), 7.22(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.62(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 7.79(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.88(1H, d, $J=2\text{Hz}$).

Mass (ESI) : m/e 375 (M-H)-.

製造例 16-1

前記製造例 15-3 と同様にして、（E）－3－（4－クロロ－1－（2－クロロ－4－ヨードベンジル）－2－メチルイミダゾール－5－イル）－2－プロペン酸メチルエステル（360mg）から（E）－3－（4－クロロ－1－（2－クロロ－4－（2－チエニル）ベンジル）－2－メチルイミダゾール－5－イ

ル) - 2 - プロペン酸メチルエステルを黄色油状物 (331 mg) として得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.36 (3H, s), 3.74 (3H, s), 5.23 (2H, s), 6.47 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.51 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.07-7.11 (1H, m), 7.29-7.38 (3H, m), 7.41 (1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=2\text{Hz}$).

Mass (ESI) : m/z 407 ($M+1$).

製造例 16-2

前記製造例 15-4 と同様にして、(E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (2 - チエニル) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - 2 - プロペン酸メチルエステル (281 mg) から (E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (2 - チエニル) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - 2 - プロペン酸を薄黄色結晶 (231 mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 2.34 (3H, s), 5.42 (2H, s), 6.27 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.55 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.12-7.19 (1H, m), 7.25 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.52-7.62 (3H, m), 7.87 (1H, d, $J=2\text{Hz}$).

Mass (ESI) : m/z 391 ($M-1$).

製造例 17-1

(E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - ヨードベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - 2 - プロペン酸メチルエステル (360 mg)、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (28 mg)、ヨウ化銅 (7.6 mg) の混合物に、窒素気流中、フェニルアセチレン (326 mg) のジイソプロピルアミン (20 ml) 溶液を加え、5 時間加熱還流した。反応液を放冷後、水を加えクロロホルムで二回抽出し、合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濾過し、濾液を濃縮して得られた粗生成物を、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 10 g) に付し、ヘキサン/酢酸エチル = 5/1 ~ 1-1 の溶出画分から (E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (フェニルエチニル) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル)

－2－プロペン酸メチルエステルを褐色アモルファス（331mg）として得た。
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.35(3H, s), 3.75(3H, s), 5.23(2H, s), 6.45(1H, d, $J=8\text{Hz}$),
6.50(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.27-7.40(5H, m), 7.48-7.56(2H, m), 7.63(1H, s).

Mass(ESI) : m/z 425($M+1$).

製造例 17-2

前記製造例 15-4 と同様にして、(E)－3－(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(フェニルエチニル)ベンジル)－2-メチルイミダゾール-5-イル)－2-プロペン酸メチルエステル（413mg）から (E)－3－(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(フェニルエチニル)ベンジル)－2-メチルイミダゾール-5-イル)－2-プロペン酸を薄黄土色結晶（283mg）として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.36(3H, s), 5.23(2H, s), 6.45(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.48(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.32-7.41(5H, m), 7.48-7.55(2H, m), 7.64(1H, d, $J=2\text{Hz}$).

Mass(ESI) : m/z 409($M-1$).

製造例 18-1

前記製造例 15-1 と同様にして、4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-カルバルデヒド（200mg）と 4-ブロモ-2-クロロ-1-((メタンシルホニルオキシ)メチル)ベンゼン（456mg）から、1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)－4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-カルバルデヒド（430mg）を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.33(3H, s), 5.56(2H, s), 6.38(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.31(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.60(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 9.75(1H, s).

製造例 18-2

前記製造例 15-2 と同様にして、1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)－4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-カルバルデヒド（394mg）と（トリフェニルホスホラニリデン）酢酸メチル（606mg）から、(E)－3－(1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)－4-クロロ-2-メチルイミダ

ゾールー 5 - イル) - 2 - プロペン酸メチルエステル (372 mg) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.33 (3H, s), 3.75 (3H, s), 5.16 (2H, s), 6.33 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.50 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.26 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.34 (1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.63 (1H, d, $J=2\text{Hz}$).

製造例 18 - 3

前記製造例 15 - 4 と同様にして、(E) - 3 - (1 - (4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル) - 4 - クロロ - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - 2 - プロペン酸メチルエステル (355 mg) から、(E) - 3 - (1 - (4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル) - 4 - クロロ - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - 2 - プロペン酸 (338 mg) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 2.31 (3H, s), 5.38 (2H, s), 6.26 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 6.45 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.21 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.53 (1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.87 (1H, d, $J=2\text{Hz}$).

製造例 19 - 1

前記製造例 15 - 1 と同様にして、5 - クロロ - 2 - メチルイミダゾール - 4 - カルバルデヒド (600 mg) と 2 - クロロ - 4 - フェニルベンジルブロミド (1.4 g) から 4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - カルバルデヒド (1.23 g) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.36 (3H, s), 5.67 (2H, s), 6.56 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.35-7.55 (6H), 7.65 (1H, s), 9.80 (1H, s).

製造例 19 - 2

前記製造例 15 - 2 と同様にして、4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - カルバルデヒド (1.23 g) から (E) - 3 - [4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル] - 2 - プロペン酸メチルエステル (1.13 g) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.37 (3H, s), 3.74 (3H, s), 5.25 (2H, s), 6.46–6.57 (2H), 7.30–7.55 (7H), 7.68 (1H, s).

製造例 19-3

前記製造例 15-4 と同様にして、(E)-3-[4-クロロ-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル]-2-プロペン酸メチルエステル (1.35 g) から (E)-3-[4-クロロ-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル]-2-プロペン酸 (1.18 g) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 2.35 (3H, s), 5.45 (2H, s), 6.30 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.58 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.25 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.36–7.52 (3H), 7.62 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.69 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.86 (1H, s).

製造例 20-1

前記製造例 15-1 と同様にして、4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-カルバルデヒド (200 mg) と 2-クロロ-4-(1-プロポキシ)ベンジルブロミド (474 mg) から、4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-プロポキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-カルバルデヒド (376 mg) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.02 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.73–1.85 (2H, m), 2.32 (3H, s), 3.87 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.57 (2H, s), 6.46 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.70 (1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 9.77 (1H, s).

製造例 20-2

前記製造例 15-2 と同様にして、4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-プロポキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-カルバルデヒド (356 mg) と (トリフェニルホスホラニリデン) 酢酸メチル (546 mg) から、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-プロポキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸メチルエステル (348 mg) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.02(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.74–1.85(2H, m), 2.34(3H, s), 3.75(3H, s), 3.89(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.15(2H, s), 6.37(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.49(1H, d, $J=15\text{Hz}$), 6.71(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 6.99(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.34(1H, d, $J=15\text{Hz}$).

製造例 20-3

前記製造例 15-4 と同様にして、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-プロポキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸メチルエステル (332 mg) から、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-プロポキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸 (305 mg) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 0.95(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.64–1.75(2H, m), 2.32(3H, s), 3.92(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.31(2H, s), 6.25(1H, d, $J=15\text{Hz}$), 6.44(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.88(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.13(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.23(1H, d, $J=15\text{Hz}$).

製造例 21-1

前記製造例 15-1 と同様にして、5-クロロ-2-メチルイミダゾール-4-カルバルデヒド (200 mg) と 2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジルブロミド (378 mg) から 4-クロロ-1-[2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル]-2-メチルイミダゾール-5-カルバルデヒド (460 mg) を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.93(3H, t, $J=6\text{Hz}$), 1.40(4H, m), 1.76(2H, m), 2.32(3H, s), 3.90(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 5.57(2H, s), 6.45(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.70(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 6.95(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 9.76(1H, s).

製造例 21-2

前記製造例 15-2 と同様にして、4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-カルバルデヒド (439 mg) から (E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸メチルエステルを乳白色固体 (427 mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.93(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.32–1.49(4H, m), 1.71–1.83(2H, m), 2.34(3H, s), 3.75(3H, s), 3.92(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.15(2H, s), 6.37(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.49(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.70(1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 6.99(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.34(1H, d, $J=16\text{Hz}$).

Mass (ESI) : m/z 411(M+1).

製造例 2 1 – 3

前記製造例 1 5 – 4 と同様にして、(E) – 3 – (4 – クロロ – 1 – (2 – クロロ – 4 – (1 – ペンチルオキシ) ベンジル) – 2 – メチルイミダゾール – 5 – イル) – 2 – プロペン酸メチルエステル (403 mg) から (E) – 3 – (4 – クロロ – 1 – (2 – クロロ – 4 – (1 – ペンチルオキシ) ベンジル) – 2 – メチルイミダゾール – 5 – イル) – 2 – プロペン酸を薄黄色結晶 (370 mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.92(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.30–1.50(4H, m), 1.70–1.83(2H, m), 2.36(3H, s), 3.92(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.16(2H, s), 6.38(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.47(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.71(1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 6.99(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.40(1H, d, $J=16\text{Hz}$).

Mass (ESI) : m/z 395(M-1).

製造例 2 2 – 1

前記製造例 1 5 – 1 と同様にして、5 – クロロ – 2 – メチルイミダゾール – 4 – カルバルデヒド (300 mg) と 2 – クロロ – 4 – ((シクロペンチル) メチルオキシ) ベンジルブロミド (764 mg) から 4 – クロロ – 1 – (2 – クロロ – 4 – ((シクロペンチル) メチルオキシ) ベンジル) – 2 – メチルイミダゾール – 5 – カルバルデヒド (608 mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.22–1.92(8H, m), 2.32(3H, s), 2.33(1H, sept, $J=7\text{Hz}$), 3.78(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 5.57(2H, s), 6.45(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.70(1H, dd, $J=9$ and 2Hz), 6.96(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 9.77(1H, s).

Mass (ESI) : m/e 367(M+H)+.

製造例 2 2 – 2

前記製造例 1 5 - 2 と同様にして、4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(シクロペンチル)メチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-カルバルデヒド (5 7 7 m g) と (トリフェニルホスホラニリデン) 酢酸メチル (7 8 8 m g) から (E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(シクロペンチル)メチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸メチルエステル (5 6 3 m g) を白色粉末として得た。¹H-NMR(CDCl₃) : 1.24-1.92(8H, m), 2.34(3H, s), 2.34(1H, sept, J=7Hz), 3.74(3H, s), 3.79(2H, d, J=7Hz), 5.15(2H, s), 6.37(1H, d, J=8Hz), 6.49(1H, d, J=16Hz), 6.71(1H, dd, J=8 and 3Hz), 6.99(1H, d, J=3Hz), 7.34(1H, d, J=16Hz).

Mass(ESI) : m/e 423(M+H)+.

製造例 2 2 - 3

前記製造例 1 5 - 4 と同様にして、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(シクロペンチル)メチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸メチルエステル (5 3 5 m g) から (E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(シクロペンチル)メチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸 (5 3 2 m g) を白色粉末として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) : 1.23-1.92(8H, m), 2.33(1H, sept, J=7Hz), 2.35(3H, s), 3.79(2H, d, J=7Hz), 5.15(2H, s), 6.37(1H, d, J=8Hz), 6.46(1H, d, J=16Hz), 6.71(1H, dd, J=8 and 2Hz), 6.99(1H, d, J=2Hz), 7.40(1H, d, J=16Hz).

Mass(ESI) : m/e 407(M-H)-.

製造例 2 3 - 1

前記製造例 1 5 - 1 と同様にして、5-クロロ-2-メチルイミダゾール-4-カルバルデヒド (2 0 0 m g) と 2-クロロ-4-(シクロヘキシル)メチルオキシ)ベンジルブロミド (6 5 9 m g) から 4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(シクロヘキシル)メチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-カルバルデヒドを黄色油状物 (4 1 0 m g) として得た。¹H-NMR(CDCl₃) :

0.95-1.10 (2H, m), 1.15-1.39 (4H, m), 1.62-1.89 (5H, m), 2.32 (3H, s), 3.70 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 5.57 (2H, s), 6.45 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.69 (1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 6.95 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 9.76 (1H, s).

Mass (ESI) : m/z 381 ($M+1$).

製造例 23-2

前記製造例 15-2 と同様にして、4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(シクロヘキシル)メチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-カルバルデヒド (405 mg) から (E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(シクロヘキシル)メチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸メチルエステルを黄色油状物 (419 mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.95-1.11 (2H, m), 1.15-1.38 (4H, m), 1.63-1.89 (5H, m), 2.34 (3H, s), 3.71 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 3.74 (3H, s), 5.15 (2H, s), 6.36 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.49 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.70 (1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.34 (1H, d, $J=16\text{Hz}$).

Mass (ESI) : m/z 437 ($M+1$).

製造例 23-3

前記製造例 15-4 と同様にして、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(シクロヘキシル)メチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸メチルエステル (418 mg) から (E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(シクロヘキシル)メチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸を薄黄色結晶 (375 mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.95-1.10 (2H, m), 1.15-1.38 (4H, m), 1.64-1.89 (5H, m), 2.35 (3H, s), 3.71 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 5.16 (2H, s), 6.33 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.46 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.70 (1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.40 (1H, d, $J=16\text{Hz}$).

Mass (ESI) : m/z 421 ($M-1$).

製造例 24-1

前記製造例 15-1 と同様にして、5-クロロ-2-メチルイミダゾール-4-カルバルデヒド (200 mg) と 4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジルクロリド (480 mg) から 1-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-カルバルデヒドを黄色油状物 (410 mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.32(3H, s), 5.02(2H, s), 5.57(2H, s), 6.47(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.78(1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 7.05(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.30-7.45(5H, m), 9.76(1H, s).

Mass(ESI) : m/z 375(M+1).

製造例 24-2

前記製造例 15-2 と同様にして、1-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-カルバルデヒド (389 mg) から (E)-3-(1-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸メチルエステルを無色油状物 (384 mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.33(3H, s), 3.75(3H, s), 5.03(2H, s), 5.15(2H, s), 6.38(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.50(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.79(1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 7.08(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.33(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.31-7.43(5H, m).

Mass(ESI) : m/z 431(M+1).

製造例 24-3

前記製造例 15-4 と同様にして、(E)-3-(1-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸メチルエステル (375 mg) から (E)-3-(1-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸を黄色結晶 (296 mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.35(3H, s), 5.03(2H, s), 5.16(2H, s), 6.40(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.47(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.80(1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 7.09(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.30-7.45(6H, m).

m).

Mass (ESI) : m/z 415 (M-1).

製造例 25-1

前記製造例 15-1 と同様にして、5-クロロ-2-メチルイミダゾール-4-カルバルデヒド (200 mg) と 2-クロロ-1-((メタンスルホニルオキシ)メチル)-4-(メチルチオ)ベンゼン (379 mg) から 4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-カルバルデヒドを無色油状物 (344 mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.32 (3H, s), 2.46 (3H, s), 5.58 (2H, s), 6.43 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.03 (1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 7.26 (1H, overlapped with CDCl_3), 9.76 (1H, s).

Mass (ESI) : m/z 315 (M+1).

製造例 25-2

前記製造例 15-2 と同様にして、4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-カルバルデヒド (336 mg) から (E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸メチルエステルを黄色油状物 (384 mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.34 (3H, s), 2.47 (3H, s), 3.75 (3H, s), 5.17 (2H, s), 6.36 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.49 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.04 (1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 7.30 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.32 (1H, d, $J=16\text{Hz}$).

Mass (ESI) : m/z 371 (M+1).

製造例 25-3

前記製造例 15-4 と同様にして、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸メチルエステル (374 mg) から (E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸を薄黄色結晶 (305 mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.35 (3H, s), 2.47 (3H, s), 5.18 (2H, s), 6.38 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.47 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.05 (1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 7.30 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.37 (1H, d, $J=16\text{Hz}$).

Mass (ESI) : m/z 357 (M+1).

製造例 26-1

前記製造例 15-1 と同様にして、5-クロロ-2-メチルイミダゾール-4-カルバルデヒド (100 mg) と 2-クロロ-4-(トリフルオロメチル) ベンジルブロミド (378 mg) から 4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル) ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-カルバルデヒド (189 mg) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.35 (3H, s), 5.65 (2H, s), 6.60 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.45 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.71 (1H, s), 9.76 (1H, s).

Mass (ESI) : m/e 337 (M)+.

製造例 26-2

前記製造例 15-2 と同様にして、4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル) ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-カルバルデヒド (185 mg) から (E)-3-[4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル) ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル]-2-プロペン酸エチルエステル (207 mg) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.30 (3H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.35 (3H, s), 4.20 (2H, q, $J=6\text{Hz}$), 5.36 (2H, s), 6.54 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.59 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.26 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.48 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.75 (1H, s).

Mass (ESI) : m/e 408 (M+H)+.

製造例 26-3

前記製造例 15-4 と同様にして、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル) ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸エチルエステル (203 mg) から (E)-3-(4-

クロロ-1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸を無色結晶(144mg)として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.36(3H, s), 5.26(2H, s), 6.49(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.60(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.33(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.49(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.75(1H, s).

Mass(ESI) : m/z 379(M+1).

製造例 27-1

前記製造例 15-1と同様にして、5-クロロ-2-メチルイミダゾール-4-カルバルデヒド(216mg)と2-クロロ-1-(メタンスルホニルオキシ)メチル)-4-(フェノキシメチル)ベンゼン(605mg)から4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(フェノキシメチル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-カルバルデヒド(482mg)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.33(3H, s), 5.01(2H, s), 5.63(2H, s), 6.51(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.90-7.03(3H, m), 7.20-7.35(3H, m), 7.53(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 9.77(1H, s).

Mass(ESI) : m/e 375(M+H)+.

製造例 27-2

前記製造例 15-2と同様にして、4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(フェノキシメチル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-カルバルデヒド(475mg)と(トリフェニルホスホラニリデン)酢酸メチル(623mg)から(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(フェノキシメチル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸メチルエステル(413mg)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.34(3H, s), 3.74(3H, s), 5.03(2H, s), 5.22(2H, s), 6.47(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.50(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.91-7.04(3H, m), 7.21-7.34(3H, m), 7.22(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.57(1H, d, $J=2\text{Hz}$).

Mass(ESI) : m/e 431(M+H)+.

製造例 27-3

前記製造例 1 5 - 4 と同様にして、(E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (フェノキシメチル) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - 2 - プロペン酸メチルエステル (4 0 4 m g) から (E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (フェノキシメチル) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - 2 - プロペン酸 (3 9 1 m g) を白色粉末として得た。
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.34(3H, s), 5.01(2H, s), 5.21(2H, s), 6.46(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.47(1H, d, $J=9\text{Hz}$), 6.89-7.02(3H, m), 7.20-7.34(3H, m), 7.34(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.55(1H, d, $J=2\text{Hz}$).

Mass(ESI) : m/e 415(M-H)-.

製造例 2 8 - 1

前記製造例 1 5 - 1 と同様にして、4 - クロロ - 2 - メチルイミダゾール - 5 - カルバルデヒド (2 0 0 m g) と 2 - クロロ - 1 - ((メタンスルホニルオキシ) メチル) - 4 - ニトロベンゼン (4 0 4 m g) から、4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - ニトロベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - カルバルデヒド (3 0 4 m g) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.37(3H, s), 5.67(2H, s), 6.67(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.06(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 8.34(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 9.75(1H, s).

製造例 2 8 - 2

前記製造例 1 5 - 2 と同様にして、4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - ニトロベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - カルバルデヒド (2 8 5 m g) と (トリフェニルホスホラニリデン) 酢酸メチル (5 4 6 m g) から、(E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - ニトロベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - 2 - プロペン酸メチルエステル (2 9 7 m g) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.35(3H, s), 3.74(3H, s), 5.29(2H, s), 6.52(1H, d, $J=15\text{Hz}$), 6.65(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.27(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.08(1H, d, $J=8, 2\text{Hz}$), 8.36(1H, d, $J=2\text{Hz}$).

製造例 28-3

前記製造例 15-4 と同様にして、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-ニトロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸メチルエステル (275 mg) から、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-ニトロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸 (233 mg) を淡橙色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.32 (3H, s), 5.56 (2H, s), 6.28 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 6.77 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.22 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 8.16 (1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 8.41 (1H, d, $J=2\text{Hz}$).

製造例 29-1

前記製造例 15-1 と同様にして、5-クロロ-2-メチルイミダゾール-4-カルバルデヒド (209 mg) と (E)-2-クロロ-4-(2-フェニルエテニル)ベンジルブロミド (489 mg) から (E)-4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(2-フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-カルバルデヒドを橙色結晶 (471 mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.34 (3H, s), 5.64 (2H, s), 6.50 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.10 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.25-7.42 (4H, m), 7.50 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.58 (2H, s), 9.78 (1H, s).

Mass (ESI) : m/z 371 ($M+1$).

製造例 29-2

前記製造例 15-2 と同様にして、(E)-4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(2-フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-カルバルデヒド (390 mg) から (2E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(E)-2-フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸メチルエステルを黄色アモルファス (433 mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.36 (3H, s), 3.74 (3H, s), 5.22 (2H, s), 6.45 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.51 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.12 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.26-7.41 (5H,

m), 7.50(2H, d, J=8Hz), 7.60(1H, s).

Mass(ESI) : m/z 427(M+1).

製造例 29-3

前記製造例 15-4 と同様にして、(2E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-((E)-2-フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸メチルエステル (418mg) から (2E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-((E)-2-フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸を無色結晶 (326mg) として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 2.34(3H, s), 5.41(2H, s), 6.26(1H, d, J=16Hz), 6.53(1H, d, J=8Hz), 7.18-7.44(6H, m), 7.51(1H, d, J=8Hz), 7.60(2H, d, J=8Hz), 7.84(1H, s).

製造例 30-1

前記製造例 15-1 と同様にして、4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-カルバルデヒド (200mg) と 1-ブロモ-2-(プロモメチル)ナフタレン (457mg) から、1-(1-ブロモ-2-ナフチル)-4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-カルバルデヒド (379mg) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) : 2.32(3H, s), 5.88(2H, s), 6.58(1H, d, J=8Hz), 7.56(1H, t, J=8Hz), 7.65(1H, t, J=8Hz), 7.73(1H, d, J=8Hz), 7.82(1H, d, J=8Hz), 8.35(1H, d, J=8Hz), 9.82(1H, s).

製造例 30-2

前記製造例 15-2 と同様にして、1-(1-ブロモ-2-ナフチル)-4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-カルバルデヒド (386mg) と (トリフェニルホスホラニリデン) 酢酸メチル (603mg) から、(E)-3-(1-(1-ブロモ-2-ナフチル)-4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸メチルエステル (413mg) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.36 (3H, s), 3.70 (3H, s), 5.44 (2H, s), 6.50 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.53 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.37 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.57 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.67 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.75 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.83 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.35 (1H, d, $J=8\text{Hz}$).

製造例 30-3

前記製造例 15-4 と同様にして、(E)-3-(1-(1-ブロモ-2-ナフチル)-4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸メチルエステル (393 mg) から、(E)-3-(1-(1-ブロモ-2-ナフチル)-4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸 (389 mg) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 2.37 (3H, s), 5.61 (2H, s), 6.24 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 6.58 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.24 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.65 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.76 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.97 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 8.29 (1H, d, $J=8\text{Hz}$).

製造例 31-1

製造例 15-1 と同様にして、5-クロロ-2-メチルイミダゾール-4-カルバルデヒド (271mg) と 3-クロロ-2-クロロメチル-5-(トリフルオロメチル) ピリジン (474mg) から 4-クロロ-1-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) メチル)-2-メチルイミダゾール-5-カルバルデヒドを黄色油状物 (440mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.38 (3H, s), 5.76 (2H, s), 7.97 (1H, s), 8.58 (1H, s), 9.66 (1H, s).

MS (ESI) : m/z 336 ($M-1$).

製造例 31-2

製造例 15-2 と同様にして、4-クロロ-1-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) メチル)-2-メチルイミダゾール-5-カルバルデヒド (430mg) から (E)-3-(4-クロロ-1-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) メチル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸メチルエステルを黄色油状物 (342mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.38 (3H, s), 2.75 (3H, s), 5.39 (2H, s), 6.54 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.34 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 8.00 (1H, s), 8.66 (1H, s).

MS (ESI) : m/z 392 (M-1).

製造例 3 1 - 3

製造例 1 5 - 4 と同様にして、(E)-3-(4-クロロ-1-((3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸メチルエステル (335mg) から (E)-3-(4-クロロ-1-((3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸 (240mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 2.28 (3H, s), 5.68 (2H, s), 6.28 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.26 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 8.60 (1H, s), 8.89 (1H, s).

MS (ESI) : m/z 380 (M+1).

製造例 3 2 - 1

5-クロロ-2-メチルイミダゾール-4-カルバルデヒド (340mg) と 4-(N, N-ビス-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロベンジルブロミド (1.19 g) から 3-(4-(N, N-ビス-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロベンジル)-5-クロロ-2-メチルイミダゾール-4-カルバルデヒド (844mg) を白色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.42 (18H, s), 2.30 (3H, s), 5.65 (2H, s), 6.52 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.99 (1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.26 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 9.76 (1H, s).

製造例 3 2 - 2

3-(4-(N, N-ビス-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロベンジル)-5-クロロ-2-メチルイミダゾール-4-カルバルデヒド (834mg) から (E)-3-(1-(4-(N, N-ビス-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロベンジル)-4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸メチルエステル (902mg) を白色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.42 (18H, s), 2.34 (3H, s), 3.72 (3H, s), 5.23 (2H, s), 6.45 (1H,

d, $J=16\text{Hz}$), 6.48(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.01(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.30(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.33(1H, d, $J=16\text{Hz}$).

MS(ESI) : m/z 541(M+1)

製造例 3 2 - 3

(E)-3-(1-(4-(N, N-ビス-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ) -2-クロロベンジル) -4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-イル) -2-プロペン酸メチルエステル(882mg) をジオキサン(8.8ml) に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液(5.0ml) を加えて 80℃ で 5.5 時間攪拌した。反応混合物に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液(3.0ml) を加えて 80℃ で 18 時間攪拌し、再度 1 N 水酸化ナトリウム水溶液(1.0ml) を加えた。反応混合物を 80℃ で 2 時間、還流下に 3 時間攪拌した後、氷冷下で中和した。析出した沈殿を濾取、水洗することによって (E)-3-(1-(4-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ) -2-クロロベンジル) -4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-イル) -2-プロペン酸(452mg) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.45(18H, s), 2.31(3H, s), 5.28(2H, s), 6.22(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.46(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.18(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.28(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.71(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 9.64(1H, s).

MS(ESI) : m/z 427(M+1)

製造例 3 3 - 1

2-エチルイミダゾール (1.0 g) を乾燥エタノール (10ml) に溶解し、氷冷下に臭素 (1.2ml) を滴下した。反応混合物を同温で 3 時間、室温で 3 時間攪拌した後、一夜室温で放置した。5N 水酸化ナトリウム水溶液で中和後、亜硫酸ナトリウム (1.4 g) と水 (10ml) を加え 10 時間加熱還流した。反応液をクロロホルムと水に分配し、水層をクロロホルムで 2 回抽出した。有機層を合して硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下に濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=98:2) で精製し、4-ブromo-2-エチルイミダゾール (1.02 g) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) : 1.32(3H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.75(2H, q, $J=6\text{Hz}$), 6.89(1H, s).

MS (ESI) : m/z 176 (M+1)

製造例 3 3 - 2

4-ブロモ-2-エチルイミダゾール (24.4 g) をエタノール (244ml) に溶解し、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (105ml) と 37% ホルマリン (15.6ml) を加えて室温で 15 時間攪拌した。反応混合物を氷冷下に中和し、減圧下に濃縮乾固した。残渣をクロロホルム-メタノール (4/1) で抽出し不溶物を濾別した後、減圧下に濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=49 : 1-19 : 1) で精製し、4-ブロモ-2-エチル-5- (ヒドロキシメチル) イミダゾール (18.9 g) を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.16 (3H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.55 (2H, q, $J=6\text{Hz}$), 4.30 (2H, d, $J=4\text{Hz}$), 5.14 (1H, t, $J=4\text{Hz}$).

製造例 3 3 - 3

4-ブロモ-2-エチル-5- (ヒドロキシメチル) イミダゾール (18.9 g) を乾燥ジメチルホルムアミド (189ml) に溶解し、二酸化マンガン (80.1 g) を加えて室温で 5 時間攪拌後一夜放置した。反応混合物をセライト濾過し不溶物をクロロホルムで洗浄した。濾液と洗液を合して減圧下に濃縮乾固した後、残渣を水洗して 5-ブロモ-2-エチルイミダゾール-4-カルバルデヒド (12.9 g) を褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.37 (3H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.86 (2H, q, $J=6\text{Hz}$), 9.58 (1H, s).

製造例 3 3 - 4

製造例 1 - 4 と同様にして、5-ブロモ-2-エチルイミダゾール-4-カルバルデヒド (12g) から 5-クロロ-2-エチルイミダゾール-4-カルバルデヒドを橙色結晶 (6.6g) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.20 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.66 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 9.59 (1H, s).

MASS (ESI) : m/z 157 (M-1).

製造例 3 3 - 5

製造例 1 5 - 1 と同様にして、5-クロロ-2-エチルイミダゾール-4-カ

ルバルデヒド(130mg)と2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジルブロミド(335mg)から4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(n-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-エチルイミダゾール-5-カルバルデヒドを淡黄色油状物(260mg)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.92 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.25 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.30-1.49 (4H, m), 1.70-1.83 (2H, m), 2.59 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 3.90 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.57 (2H, s), 6.43 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.68 (1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 6.95 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 9.77 (1H, s).

MASS (ESI) : m/z 369 ($M-1$).

製造例 3 3 - 6

製造例 1 5 - 2 と同様にして、4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-エチルイミダゾール-5-カルバルデヒド(254mg)と(トリフェニルホスソラニリデン)酢酸メチル(354mg)から(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-エチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸メチルを黄色固体(265mg)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.93 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.27 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.31-1.49 (4H, m), 1.71-1.83 (2H, m), 2.61 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 3.74 (3H, s), 3.90 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.16 (2H, s), 6.35 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.49 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 6.70 (1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.34 (1H, d, $J=15\text{Hz}$).

MASS (ESI) : m/z 427 ($M+1$).

製造例 3 3 - 7

製造例 1 5 - 4 と同様にして、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-エチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸メチル(254mg)から(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-エチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸を無色結晶(178mg)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 0.88 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.14 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.25–1.44 (4H, m), 1.63–1.75 (2H, m), 2.65 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 3.95 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.31 (2H, s), 6.27 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 6.40 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.67 (1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.13 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.23 (1H, d, $J=15\text{Hz}$).

MASS (ESI) : m/z 409 ($M-1$).

製造例 3 4 – 1

製造例 1 5 – 1 と同様にして、5 – クロロ – 2 – エチルイミダゾール – 4 – カルバルデヒド (1.5g) と 4 – ブロモ – 2 – クロロベンジルブロミド (3.77g) から 1 – (4 – ブロモ – 2 – クロロベンジル) – 4 – クロロ – 2 – エチルイミダゾール – 5 – カルバルデヒドを淡黄色固体 (2.86g) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.28 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.58 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.56 (2H, s), 6.35 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.31 (1H, dd, $J=8, 1\text{Hz}$), 7.60 (1H, d, $J=1\text{Hz}$), 9.76 (1H, s).

MASS (ESI) : m/z 363 ($M+1$).

製造例 3 4 – 2

製造例 1 5 – 2 と同様にして、1 – (4 – ブロモ – 2 – クロロベンジル) – 4 – クロロ – 2 – エチルイミダゾール – 5 – カルバルデヒド (1.0g) と (トリフェニルホスソラニリデン) 酢酸メチル (1.39g) から (E) – 3 – (1 – (4 – ブロモ – 2 – クロロベンジル) – 4 – クロロ – 2 – エチルイミダゾール – 5 – イル) – 2 – プロペン酸メチルを無色固体 (1.06g) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.28 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.59 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 3.75 (3H, s), 5.16 (2H, s), 6.32 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.50 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.29 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.34 (1H, dd, $J=8, 1\text{Hz}$), 7.63 (1H, d, $J=1\text{Hz}$).

MASS (ESI) : m/z 419 ($M+1$).

製造例 3 4 – 3

製造例 1 5 – 4 と同様にして、(E) – 3 – (1 – (4 – ブロモ – 2 – クロロベンジル) – 4 – クロロ – 2 – エチルイミダゾール – 5 – イル) – 2 – プロペン酸メチル (260mg) から (E) – 3 – (1 – (4 – ブロモ – 2 – クロロベンジル) – 4

ークロロー２－エチルイミダゾールー５－イル)－２－プロペン酸を無色固体(228mg)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.14(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.65(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.38(2H, s), 6.36(1H, d, $J=15\text{Hz}$), 6.43(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.20(1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.52(1H, dd, $J=8, 1\text{Hz}$), 7.87(1H, d, $J=1\text{Hz}$).

MASS(ESI) : m/z 403($M+1$).

製造例 35-1

製造例 15-1 と同様にして、５－クロロー２－エチルイミダゾールー４－カルバルデヒド(1.2g)と２－クロロー４－ヨードベンジルブロミド(3.76g)から４－クロロー１－(２－クロロー４－ヨードベンジル)－２－エチルイミダゾールー４－カルバルデヒドを淡黄色ガム(2.68g)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.28(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.58(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.56(2H, s), 6.20(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.50(1H, dd, $J=8, 1\text{Hz}$), 7.78(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 9.75(1H, s).

MASS(ESI) : m/z 409($M+1$).

製造例 35-2

製造例 15-2 と同様にして、４－クロロー１－(２－クロロー４－ヨードベンジル)－２－エチルイミダゾールー５－カルバルデヒド(2.65g)と(トリフェニルホスホラニリデン)酢酸メチル(3.25g)から(E)－３－(４－クロロー１－(２－クロロー４－ヨードベンジル)－２－エチルイミダゾールー５－イル)－２－プロペン酸メチルを淡黄色結晶(2.53g)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.28(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.59(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 3.75(3H, s), 5.15(2H, s), 6.16(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.49(1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.27(1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.51(1H, dd, $J=8, 1\text{Hz}$), 7.81(1H, d, $J=1\text{Hz}$).

MASS(ESI) : m/z 465($M+1$).

製造例 35-3

製造例 17-1 と同様にして、(E)－３－(４－クロロー１－(２－クロロー４－ヨードベンジル)－２－エチルイミダゾールー５－イル)－２－プロペン酸

メチル(600mg)とフェニルアセチレン(439mg)から (E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (フェニルエチニル) ベンジル) - 2 - エチルイミダゾール - 5 - イル) - 2 - プロペン酸メチルを灰色結晶(522mg)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.28 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.62 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 3.75 (3H, s), 5.23 (2H, s), 6.44 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.50 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.28-7.40 (4H, m), 7.47-7.55 (2H, m), 7.63 (1H, d, $J=1\text{Hz}$).

MASS (ESI) : m/z 439 ($M+1$).

製造例 3 5 - 4

製造例 1 5 - 4 と同様にして、(E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (フェニルエチニル) ベンジル) - 2 - エチルイミダゾール - 5 - イル) - 2 - プロペン酸メチル(500mg)から (E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (フェニルアセチニル) ベンジル) - 2 - エチルイミダゾール - 5 - イル) - 2 - プロペン酸を灰色結晶(410mg)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 1.15 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.67 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.46 (2H, s), 6.27 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 6.54 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.23 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.40-7.60 (6H, m), 7.79 (1H, d, $J=1\text{Hz}$).

MASS (ESI) : m/z 423 ($M-1$).

製造例 3 6 - 1

(E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - ヨードベンジル) - 2 - エチルイミダゾール - 5 - イル) - 2 - プロペン酸メチル(600mg)、酢酸パラジウム(600mg)、トリ - α - トリルホスフィン(39mg)の無水トリエチルアミン(5.4ml)懸濁液を窒素気流、室温下で攪拌した。10分後、スチレン(672mg)を加え、反応液を 100°C に加熱した。2時間加熱後、混合物を氷冷し、水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した。濾液を濃縮し、残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(シリカゲル、150ml)に付した。ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1 ~ 7 : 1 ~ 5 : 1 ~ 4 : 1 で溶出し、淡黄色ガム(435mg)を得た。これをイソプロピルエーテルで結晶化して、

(E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - ((E) - 2 - フェニルエテニル) ベンジル) - 2 - エチルイミダゾール - 5 - イル) - 2 - プロペン酸メチルを淡黄色結晶(405mg)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.29 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.63 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 3.74 (3H, s), 5.23 (2H, s), 6.43 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.51 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.21 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.24-7.41 (5H, m), 7.51 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.60 (1H, s).

MASS (ESI) : m/z 441 ($M+1$).

製造例 36-2

製造例 15-4 と同様にして、(E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - ((E) - 2 - フェニルエテニル) ベンジル) - 2 - エチルイミダゾール - 5 - イル) - 2 - プロペン酸メチル(400mg) から (E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - ((E) - 2 - フェニルエテニル) ベンジル) - 2 - エチルイミダゾール - 5 - イル) - 2 - プロペン酸を淡黄色結晶(363mg)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 1.16 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.68 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.42 (2H, s), 6.27 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 6.50 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.28-7.44 (6H, m), 7.52 (1H, dd, $J=8, 1\text{Hz}$), 7.60 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.83 (1H, d, $J=1\text{Hz}$).

MASS (ESI) : m/z 425 ($M-1$).

製造例 37-1

製造例 33-2 と同様にして、2, 4 - ジメチルイミダゾール(2.6g)から 2, 4 - ジメチル - 5 - (ヒドロキシメチル) イミダゾール(4.74g)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 2.20 (3H, s), 2.50 (3H, s), 4.41 (2H, s)

製造例 37-2

製造例 33-3 と同様にして、2, 4 - ジメチル - 5 - (ヒドロキシメチル) イミダゾール(4.10g)から 2, 4 - ジメチルイミダゾール - 5 - カルバルデヒド(3.00g)の粗精製物を黄色固形物として得た。

Mass (ESI) : m/z 123 ($M-H$)⁻

製造例 37-3

製造例 15-1 と同様にして、2, 4-ジメチルイミダゾール-5-カルバルデヒド(587mg)と 4-ブロモ-2-クロロベンジルメタンスルホネート (1.70g) から 1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2, 4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド(481mg)を淡黄色結晶として、1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2, 5-ジメチル-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド(587mg)を淡黄色油状物として得た。

1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2, 4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.31(3H, s), 2.52(3H, s), 5.54(2H, s), 6.31(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.27(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.58(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 9.75(1H, s)

1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2, 5-ジメチル-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.33(3H, s), 2.43(3H, s), 5.07(2H, s), 6.23(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.34(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.63(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 9.75(1H, s)

製造例 37-4

製造例 15-2 と同様にして、1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2, 4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド(453mg)と (トリフェニルホスホラニリデン) 酢酸メチル(1.25g)から (E)-3-(1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2, 4-ジメチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸メチルエステル(554mg)の粗精製物を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.32(3H, s), 2.42(3H, s), 3.73(3H, s), 5.12(2H, s), 5.89(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.29(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.30(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.37-7.70(2H, m)

製造例 37-5

製造例 15-4 と同様にして、(E)-3-(1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2, 4-ジメチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸メチルエステル(554mg)から (E)-3-(1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)

－ 2， 4－ジメチルイミダゾール－ 5－イル）－ 2－プロペン酸(158mg)を無色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 2.26(3H, s), 2.28(3H, s), 5.28(2H, s), 5.75(1H, d, J=14Hz), 6.32(1H, d, J=8Hz), 7.27(1H, d, J=14Hz), 7.52(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.85(1H, d, J=2Hz)

製造例 38-1

製造例 15-1 と同様にして、 4－ブロモ－ 2－メチルイミダゾール－ 5－カルバルデヒド(5.00g)と 2－クロロ－4－(1－ペンチルオキシ)ベンジルブロミド(9.26g)から 4－ブロモ－ 1－(2－クロロ－4－(1－ペンチルオキシ)ベンジル)－ 2－メチル－ 1H－イミダゾール－ 5－カルバルデヒド(9.11g)を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) : 0.92(3H, t, J=7Hz), 1.30-1.45(4H, m), 1.70-1.80(2H, m), 2.33(3H, s), 3.90(2H, t, J=7Hz), 5.58(2H, s), 6.44(1H, d, J=8Hz), 6.70(1H, dd, J=8, 2Hz), 6.95(1H, d, J=2Hz), 9.71(1H, s)

製造例 38-2

製造例 15-2 と同様にして、 4－ブロモ－ 1－(2－クロロ－4－(1－ペンチルオキシ)ベンジル)－ 2－メチル－ 1H－イミダゾール－ 5－カルバルデヒド(479mg)と (トリフェニルホスホラニリデン) 酢酸メチル(481mg)から (E)－ 3－(4－ブロモ－ 1－(2－クロロ－4－(1－ペンチルオキシ)ベンジル)－ 2－メチルイミダゾール－ 5－イル)－ 2－プロペン酸メチルエステル(488mg)を無色結晶として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) : 0.93(3H, t, J=7Hz), 1.33-1.45(4H, m), 1.72-1.80(2H, m), 2.35(3H, s), 3.75(3H, s), 3.92(2H, t, J=7Hz), 5.17(2H, s), 6.36(1H, d, J=8Hz), 6.52(1H, d, J=15Hz), 6.71(1H, dd, J=8, 2Hz), 6.99(1H, d, J=2Hz), 7.35(1H, d, J=15Hz)

製造例 38-3

製造例 15-4 と同様にして、 (E)－ 3－(4－ブロモ－ 1－(2－クロロ

－ 4 － (1 － ペンチルオキシ) ベンジル) － 2 － メチルイミダゾール－ 5 － イル)
－ 2 － プロペン酸メチルエステル (462mg) から (E) － 3 － (4 － ブロモ－ 1 － (2
－ クロロ－ 4 － (1 － ペンチルオキシ) ベンジル) － 2 － メチルイミダゾール－ 5
－ イル) － 2 － プロペン酸 (447mg) を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 0.88 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.25-1.42 (4H, m), 1.62-1.72 (2H, m),
2.33 (3H, s), 3.96 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.31 (2H, s), 6.29 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 6.42 (1H,
d, $J=8\text{Hz}$), 6.88 (1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.13 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.22 (1H, d, $J=15\text{Hz}$)

製造例 39-1

塩化リチウム (180mg) を 1, 4-ジオキサン (10ml) に懸濁し、4-ブロモ－1－
(2-クロロ－4－(1-ペンチルオキシ) ベンジル) － 2-メチル－1H-イミダ
ゾール－5-カルバルデヒド (707mg)、ビニルトリブチルスズ (617mg)、テトラキ
ス (トリフェニルフォスフィン) パラジウム (0) (102mg) を添加し、12時間加熱
還流した。反応液に水を添加して酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗
浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカ
ラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン/酢酸エチル = 5/1 で溶出し、目的
物の画分を減圧濃縮して、1－(2-クロロ－4－(1-ペンチルオキシ) ベンジ
ル) － 4-エテニル－2-メチル－1H-イミダゾール－5-カルバルデヒド
(538mg) を淡黄色ガム状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.92 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.30-1.47 (4H, m), 1.70-1.80 (2H, m),
2.34 (3H, s), 3.90 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.54 (1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 5.56 (2H, s), 6.26 (1H,
dd, $J=15, 2\text{Hz}$), 6.40 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.67 (1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 6.95-7.05 (2H,
m), 9.90 (1H, s)

製造例 39-2

1－(2-クロロ－4－(1-ペンチルオキシ) ベンジル) － 4-エテニル－2
－メチル－1H-イミダゾール－5-カルバルデヒド (575mg) を 1, 4-ジオキサン
(6 ml) に溶解し、パラジウム炭素 (50mg) を添加し、水素雰囲気下で 1.5 時間攪拌し
た。セライトを用いて濾過し、濾液に水を添加して酢酸エチルで抽出した。有機

層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム／酢酸エチル＝2／1で溶出し、目的物の画分を減圧濃縮して、1－（2－クロロ－4－（1－ペンチルオキシ）ベンジル）－4－エチル－2－メチル－1H－イミダゾール－5－カルバルデヒド(283mg)を黒褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.92 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.35 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.33-1.48 (4H, m), 1.72-1.80 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.87 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 3.90 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.55 (2H, s), 6.38 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.67 (1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 6.94 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 9.77 (1H, s)

製造例 39-3

製造例 15-2 と同様にして、1－（2－クロロ－4－（1－ペンチルオキシ）ベンジル）－4－エチル－2－メチル－1H－イミダゾール－5－カルバルデヒド(265mg)と（トリフェニルホスホラニリデン）酢酸メチル(940mg)から（E）－3－（1－（2－クロロ－4－（1－ペンチルオキシ）ベンジル）－4－エチル－2－メチルイミダゾール－5－イル）－2－プロペン酸メチルエステル(273mg)を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.93 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.31 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.32-1.47 (4H, m), 1.70-1.81 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.75 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 3.73 (3H, s), 3.91 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.14 (2H, s), 5.86 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 6.32 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.68 (1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.45 (1H, d, $J=15\text{Hz}$)

製造例 39-4

製造例 15-4 と同様にして、（E）－3－（1－（2－クロロ－4－（1－ペンチルオキシ）ベンジル）－4－エチル－2－メチルイミダゾール－5－イル）－2－プロペン酸メチルエステル(253mg)から（E）－3－（1－（2－クロロ－4－（1－ペンチルオキシ）ベンジル）－4－エチル－2－メチルイミダゾール－5－イル）－2－プロペン酸(222mg)を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 0.88 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.19 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.28-1.42 (4H, m),

1.63-1.73(2H, m), 2.28(3H, s), 2.62(2H, q, J=7Hz), 3.95(2H, t, J=7Hz), 5.21(2H, s), 5.72(1H, d, J=15Hz), 6.28(1H, d, J=8Hz), 6.87(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.12(1H, d, J=2Hz), 7.29(1H, d, J=15Hz)

製造例 40-1

4-ブロモ-1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド(4.00g)をメタノール(20ml)、1,4-ジオキサン(20ml)の混合溶媒に溶解し、パラジウム炭素(400mg)、酢酸カリウム(1.08g)を添加した。反応液を水素雰囲気下で3時間攪拌した後、セライトを用いて濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣に水を添加して酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン/酢酸エチル=1/2で溶出した。目的物の画分を減圧濃縮して1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド(3.10g)を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) : 0.92(3H, t, J=7Hz), 1.33-1.47(4H, m), 1.72-1.82(2H, m), 2.35(3H, s), 3.90(2H, t, J=7Hz), 5.59(2H, s), 6.37(1H, d, J=8Hz), 6.67(1H, dd, J=8, 2Hz), 6.95(1H, d, J=2Hz), 7.78(1H, s), 9.68(1H, s)

製造例 40-2

後述の製造例 42-1 と同様にして、1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド(500mg)と3-フェニルプロピオン酸エチルエステル(361mg)から2-ベンジル-3-(1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシプロパン酸エチルエステルの粗精製物を褐色油状物として得た。

製造例 40-3

後述の製造例 42-2 と同様にして、2-ベンジル-3-(1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)

ー 3-ヒドロキシプロパン酸エチルエステルの粗精製物から (E)-2-ベンジル-3-(1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロパン酸エチルエステル(405mg)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.93(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.19(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.32-1.47(4H, m), 1.70-1.82(2H, m), 2.36(3H, s), 3.92(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.97(2H, s), 4.14(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.17(2H, s), 6.32(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.69(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 6.98(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.13-7.28(6H, m), 7.46(1H, s)

製造例 40-4

製造例 15-4 と同様にして、(E)-2-ベンジル-3-(1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロパン酸エチルエステル(385mg)から (E)-2-ベンジル-3-(1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロパン酸(308mg)を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 0.88(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.27-1.43(4H, m), 1.65-1.74(2H, m), 2.29(3H, s), 3.86(2H, s), 3.96(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.26(2H, s), 6.31(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.85(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.07-7.30(7H, m), 7.43(1H, s)

製造例 41-1

製造例 42-1 と同様にして、1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド(500mg)と n-ヘプタン酸エチルエステル(321mg)から 3-(1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-2-(1-ペンチル)プロパン酸エチルエステルの粗精製物を褐色油状物として得た。

製造例 41-2

製造例 42-2 と同様にして、3-(1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-2

— (1-ペンチル) プロパン酸エチルエステルの粗精製物から (E) - 3 - (1 - (2-クロロ-4- (1-ペンチルオキシ) ベンジル) -2-メチルイミダゾール-5-イル) - 2 - (1-ペンチル) - 2-プロパン酸エチルエステル(425mg)を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) : 0.87-0.94(6H, m), 1.27(3H, t, J=7Hz), 1.32-1.55(10H, m), 1.72-1.82(2H, m), 2.37(3H, s), 2.54(2H, t, J=7Hz), 3.90(2H, t, J=7Hz), 4.18(2H, q, J=7Hz), 5.14(2H, s), 6.31(1H, d, J=8Hz), 6.67(1H, dd, J=8, 2Hz), 6.96(1H, d, J=2Hz), 7.19(1H, s), 7.31(1H, s)

製造例 4 1 - 3

製造例 1 5 - 4 と同様にして、(E) - 3 - (1 - (2-クロロ-4- (1-ペンチルオキシ) ベンジル) -2-メチルイミダゾール-5-イル) - 2 - (1-ペンチル) - 2-プロパン酸エチルエステル(405mg)から (E) - 3 - (1 - (2-クロロ-4- (1-ペンチルオキシ) ベンジル) -2-メチルイミダゾール-5-イル) - 2 - (1-ペンチル) - 2-プロパン酸(305mg)を淡黄色粉末として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 0.85-0.87(6H, m), 1.20-1.38(10H, m), 1.62-1.72(2H, m), 2.30(3H, s), 2.42(2H, t, J=7Hz), 3.94(2H, t, J=7Hz), 5.21(2H, s), 6.28(1H, d, J=8Hz), 6.85(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.10(1H, d, J=2Hz), 7.13(1H, s), 7.22(1H, s)

製造例 4 2 - 1

ジイソプロピルアミン(237mg)をテトラヒドロフラン(3ml)に溶解し、ドライアイス-アセトン浴上で冷却しながら窒素雰囲気下で1.53M n-ブチルリチウムヘキサン溶液(1.53ml)を添加した。氷水浴上で30分間攪拌した後、ドライアイス-アセトン浴上で冷却しながら 3 - (3-ピリジル) プロピオン酸メチルエステル(335mg)のテトラヒドロフラン(1ml)溶液を添加した。ドライアイス-アセトン浴上で1時間攪拌した後、1 - (2-クロロ-4- (1-ペンチルオキシ) ベンジル) - 2 - メチル-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド(500mg)のテトラヒドロフラン(1ml)溶液を添加した。ドライアイス-アセトン浴上で1時間攪拌した後、

飽和塩化アンモニウム水溶液を添加した。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムを添加して乾燥した後、減圧濃縮し、3-(1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-2-(3-ピリジルメチル)プロパン酸メチルエステルの粗精製物を褐色油状物として得た。

製造例 4 2-2

3-(1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-2-(3-ピリジルメチル)プロパン酸メチルエステルの粗精製物をジクロロメタン(8ml)に溶解し、酢酸無水物(0.88ml)と4-ジメチルアミノピリジン(76mg)を添加した。室温で14時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加して15分間攪拌した。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をトルエン(8ml)に溶解し、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデック-7-エン(0.58ml)を添加した。100℃油浴上で4時間加熱した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム/メタノール=100/1で溶出し、目的物の画分を減圧濃縮し、(E)-3-(1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-(3-ピリジルメチル)-2-プロパン酸メチルエステル(713mg)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.93(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.32-1.48(4H, m), 1.72-1.82(2 H, m), 2.36(3H, s), 3.70(3H, s), 3.92(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.98(2H, s), 5.18(2H, s), 6.30(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.69(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 6.98(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.18(1H, dd, $J=8, 5\text{Hz}$), 7.24(1H, s), 7.44(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.51(1H, s), 8.44-8.46(2H, m)

製造例 4 2-3

製造例 1 5-4 と同様にして、(E)-3-(1-(2-クロロ-4-(1-ペ

ンチルオキシ) ベンジル) -2-メチルイミダゾール-5-イル) -2-(3-ピリジルメチル) -2-プロペン酸メチルエステル(695mg)から (E)-3-(1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ) ベンジル) -2-メチルイミダゾール-5-イル) -2-(3-ピリジルメチル) -2-プロペン酸(502mg)を褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 0.88(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.27-1.44(4H, m), 1.65-1.74(2H, m), 2.31(3H, s), 3.87(2H, s), 3.96(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.27(2H, s), 6.32(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.34(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.12(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.19(1H, s), 7.27(1H, dd, $J=8, 5\text{Hz}$), 7.41-7.44(2H, m), 8.36-8.40(2H, m)

製造例 4 3 - 1

製造例 4 2 - 1 と同様にして、1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ) ベンジル) -2-メチル-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド(441mg)と *n*-プロピオン酸エチルエステル(190mg)から 3-(1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ) ベンジル) -2-メチルイミダゾール-5-イル) -3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸エチルエステルの粗精製物を褐色油状物として得た。

製造例 4 3 - 2

製造例 4 2 - 2 と同様にして、3-(1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ) ベンジル) -2-メチルイミダゾール-5-イル) -3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸エチルエステルの粗精製物から (E)-3-(1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ) ベンジル) -2-メチルイミダゾール-5-イル) -2-メチル-2-プロペン酸エチルエステル(449mg)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.92(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.28(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.33-1.47(4H, m), 1.72-1.81(2H, m), 2.12(3H, s), 2.38(3H, s), 3.90(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.18(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.15(2H, s), 6.30(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 6.67(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 6.96(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.26(1H, s), 7.34(1H, s)

製造例 4 3 - 3

製造例 1 5 - 4 と同様にして、(E) - 3 - (1 - (2 - クロロ - 4 - (1 - ペンチルオキシ) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - 2 - メチル - 2 - プロペン酸エチルエステル(432mg)から (E) - 3 - (1 - (2 - クロロ - 4 - (1 - ペンチルオキシ) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - 2 - メチル - 2 - プロペン酸(253mg)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.09(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.47-1.64(4H, m), 1.85-1.95(2H, m), 2.21(3H, s), 2.52(3H, s), 4.16(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.44(2H, s), 6.48(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.06(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.32(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.41(1H, s), 7.53(1H, s)

製造例 4 4 - 1

製造例 4 2 - 1 と同様にして、4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (1 - ペンチルオキシ) ベンジル) - 2 - メチル - 1H - イミダゾール - 5 - カルバルデヒド(441mg)と *n* - プロピオン酸エチルエステル(400mg)から 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (1 - ペンチルオキシ) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン酸エチルエステルの粗精製物を褐色油状物として得た。

製造例 4 4 - 2

製造例 4 2 - 2 と同様にして、3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (1 - ペンチルオキシ) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン酸エチルエステルの粗精製物から (E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (1 - ペンチルオキシ) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - 2 - メチル - 2 - プロペン酸エチルエステル(261mg)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.92(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.30(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.32-1.47(4H, m), 1.70-1.80(2H, m), 1.97(3H, s), 2.31(3H, s), 3.92(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.21(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.02(2H, s), 6.42(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.72(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 6.95(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.06(1H, s)

製造例 4 4 - 3

製造例 15-4 と同様にして、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-メチル-2-プロペン酸エチルエステル(250mg)から (E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-メチル-2-プロペン酸(140mg)を無色結晶として得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 0.88(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.25-1.40(4H, m), 1.62-1.72(2H, m), 1.76(3H, s), 2.27(3H, s), 3.95(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.12(2H, s), 6.52(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.86(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.01(1H, s), 7.06(1H, d, $J=2\text{Hz}$)

製造例 45

4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド(400mg)をt-ブタノール(8ml)に溶解し、2-メチル-2-ブテン(355mg)とリン酸二水素ナトリウム(135mg)水溶液(2ml)を添加した。この反応液に亜塩素酸ナトリウム(356mg)を2分かけて添加し、室温で24時間攪拌した。氷冷下1N塩酸を添加してpH4とし、水(20ml)を添加して析出した結晶を濾取した。結晶を加熱下減圧乾燥し、4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸(387mg)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 0.88(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.27-1.42(4H, m), 1.65-1.75(2H, m), 2.25(3H, s), 3.95(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.51(2H, s), 6.32(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.86(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.09(1H, d, $J=2\text{Hz}$)

製造例 46

4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド(1.05g)をエタノール(10ml)に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム(168mg)を氷冷下で添加し、室温で3時間攪拌した。反応液に水を添加して酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣にヘキサン(10ml)を添加し、析出した結晶を濾取し、加熱下減圧乾燥することにより、4-クロロ-1

— (2-クロロ-4- (1-ペンチルオキシ) ベンジル) — 5-ヒドロキシメチル— 2-メチル—1H-イミダゾール(786mg)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.93(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.30-1.48(4H, m), 1.72-1.85(2H, m), 2.26(3H, s), 3.91(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.50(2H, s), 5.18(2H, s), 6.40(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.70(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 6.96(1H, d, $J=2\text{Hz}$)

製造例 47-1

製造例 9 と同様にして、4-クロロ-1- (2-クロロ-4- (1-ペンチルオキシ) ベンジル) — 5-ヒドロキシメチル— 2-メチル—1H-イミダゾール(611mg)から4-クロロ-5-クロロメチル— 1- (2-クロロ-4- (1-ペンチルオキシ) ベンジル) — 2-メチル—1H-イミダゾール(707mg)を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.93(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.32-1.48(4H, m), 1.73-1.82(2H, m), 2.33(3H, s), 3.92(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.48(2H, s), 5.17(2H, s), 6.46(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.73(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 6.97(1H, d, $J=2\text{Hz}$)

造例 47-2

28%アンモニア水(6ml)、アセトニトリル(6ml)の混合溶媒に4-クロロ-5-クロロメチル— 1- (2-クロロ-4- (1-ペンチルオキシ) ベンジル) — 2-メチル—1H-イミダゾール(340mg)のアセトニトリル(3ml)溶液を氷冷下で徐々に添加した。反応液を室温で1時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム/メタノール=100/1で溶出し、目的物の画分を減圧濃縮して、5-アミノメチル— 4-クロロ-1- (2-クロロ-4- (1-ペンチルオキシ) ベンジル) — 2-メチル—1H-イミダゾール(82mg)を淡褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.93(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.32-1.48(4H, m), 1.73-1.83(2H, m), 2.26(3H, s), 3.70(2H, s), 3.91(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.19(2H, s), 6.37(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.70(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 6.96(1H, d, $J=2\text{Hz}$)

製造例 4 8

製造例 4 7 - 2 と同様にして、4-クロロ-5-クロロメチル-1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾール(340mg)から5-(N-メチルアミノ)メチル-4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾール(85mg)を淡褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.93(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.30-1.45(4H, m), 1.72-1.82(2H, m), 2.25(3H, s), 2.36(3H, s), 3.56(2H, s), 3.91(2 H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.19(2H, s), 6.36(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.69(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 6.95(1H, d, $J=2\text{Hz}$)

製造例 4 9 - 1

4, 5-ジブロモ-2-エチルイミダゾール(451.3 g)をN, N-ジメチルホルムアミド(2.25 L)に溶解し、炭酸カリウム(368 g)を添加した後、(クロロメチル)メチルエーテル(200 g)を氷冷下で徐々に滴下した。室温で2時間攪拌した後、氷冷した食塩水に反応液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。残渣にヘキサンを添加して加熱、放冷し、析出した結晶を濾取して減圧下で加熱乾燥し、4, 5-ジブロモ-2-エチル-1-(メトキシメチル)イミダゾール(461.7 g)を褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.33(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.77(2 H, q, $J=7\text{Hz}$), 3.34(3H, s), 5.23(2H, s)

製造例 4 9 - 2

4, 5-ジブロモ-2-エチル-1-(メトキシメチル)イミダゾール(461.1 g)をテトラヒドロフラン(2.3 L)に溶解し、1.57M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液(1.084 L)を -60°C で徐々に滴下した。反応液を -60°C で30分攪拌した後、N, N-ジメチルホルムアミド(599 ml)を -60°C で滴下した。室温で2時間攪拌した後、氷水に反応液を注いで酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾

燥した。溶媒を減圧下で留去し、4-ブロモ-2-エチル-1-(メトキシメチル)イミダゾール-5-カルボキシアルデヒド(366.2g)を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.37(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.80(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 3.35(3H, s), 5.69(2H, s), 9.72(1H, s)

製造例 49-3

4-ブロモ-2-エチル-1-(メトキシメチル)イミダゾール-5-カルバルデヒド(365g)を35%濃塩酸(1.8L)に溶解し、90℃で20時間加熱した。溶媒を減圧下で留去し、残渣に氷冷下で炭酸水素ナトリウムを弱アルカリ性になるまで添加した。クロロホルムを添加して抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。残渣にジイソプロピルエーテルを添加して加熱、放冷し、析出した結晶を濾取して減圧下で加熱乾燥し、4-クロロ-2-エチルイミダゾール-5-カルバルデヒド(211.5g)を褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.37(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.85(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 9.63(1H, s), 11.30(1H, brs)

実施例 1

(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(2-フリル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸(155mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(0.8ml)懸濁液に、室温で1,1'-カルボニルジイミダゾール(101mg)を加え1時間攪拌した。ここに(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(106mg)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(96mg)を加え50℃で5時間攪拌した。反応混合物を氷冷した後、1N塩酸(1.7ml)を滴下して中和し、さらに水(4ml)を加えて析出した沈殿を濾取した。この粗生成物をアセトン-水から再結晶して(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(2-フリル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-((4-メチルベンゼン)スルホニル)

－2－プロペン酸アミド（152mg）を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.34(3H, s), 2.40(3H, s), 5.17(2H, s), 6.38(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.49(1H, dd, $J=3$ and 2Hz), 6.53(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.68(1H, d, $J=3\text{Hz}$), 7.31(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.35(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.43(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 7.49(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.74(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.92(2H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass (ESI) : m/e 528 ($M-H$) $^-$.

m. p. 242–243°C.

実施例 2

実施例 1 と同様にして、(E)－3－(4－クロロ－1－(2－クロロ－4－(2－フリル)ベンジル)－2－メチルイミダゾール－5－イル)－2－プロペン酸（148mg）と (E)－(2－フェニルエテン)スルホンアミド（108mg）から (2E)－3－(4－クロロ－1－(2－クロロ－4－(2－フリル)ベンジル)－2－メチルイミダゾール－5－イル)－N－((E)－2－フェニルエテニル)スルホニル)－2－プロペン酸アミド（159mg）を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 2.31(3H, s), 5.39(2H, s), 6.55(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.61(1H, dd, $J=3$ and 2Hz), 6.69(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.06(1H, d, $J=3\text{Hz}$), 7.26(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.35–7.50(4H, m), 7.56(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.59(1H, dd, $J=8$ and 2Hz), 7.67–7.77(2H, m), 7.78(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.86(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 12.07(1H, br s).

Mass (ESI) : m/e 540 ($M-H$) $^-$.

m. p. 227–228°C.

実施例 3

実施例 1 と同様にして、(E)－3－(4－クロロ－1－(2－クロロ－4－(2－チエニル)ベンジル)－2－メチルイミダゾール－5－イル)－2－プロペン酸（100mg）と (4－メチルベンゼン)スルホンアミド（65mg）から (E)－3－(4－クロロ－1－(2－クロロ－4－(2－チエニル)ベンジル)－2－メチルイミダゾール－5－イル)－N－((4－メチルベンゼン)ス

ルホニル) - 2 - プロペン酸アミドを無色結晶 (80 mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.34 (3H, s), 2.40 (3H, s), 5.16 (2H, s), 6.37 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.54 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.06-7.11 (1H, m), 7.26-7.40 (6H, m), 7.65 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.92 (2H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass (ESI) : m/z 544 ($M-1$).

m. p. 235-237°C.

実施例 4

実施例 1 と同様にして、(E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (2 - チエニル) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - 2 - プロペン酸 (100 mg) と (E) - (2 - フェニルエテン) スルホンアミド (70 mg) から (2E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (2 - チエニル) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - ((E) - 2 - フェニルエテニル) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミドを無色結晶 (105 mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 2.32 (3H, s), 5.39 (2H, s), 6.52 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.69 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.11-7.17 (1H, m), 7.26 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.36-7.49 (4H, m), 7.50-7.63 (4H, m), 7.72 (2H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 7.84 (1H, d, $J=2\text{Hz}$).

Mass (ESI) : m/z 556 ($M-1$).

m. p. 246-248°C.

実施例 5

実施例 1 と同様にして、(E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (フェニルエチニル) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - 2 - プロペン酸 (130 mg) と (4 - メチルベンゼン) スルホンアミド (81 mg) から (E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (フェニルエチニル) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - ((4 - メチルベンゼン) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミドを薄黄色結晶 (123 mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.32(3H, s), 2.41(3H, s), 5.17(2H, s), 6.34(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.56(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.27-7.40(7H, m), 7.48-7.55(2H, m), 7.60(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.93(2H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass(ESI) : m/z 562(M-1).

m. p. 239-241°C.

実施例 6

実施例 1 と同様にして、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(フェニルエチニル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸(130mg)と(E)-(2-フェニルエテン)スルホンアミド(87mg)から(2E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(フェニルエチニル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-((E)-2-フェニルエテニル)スルホニル)-2-プロペン酸アミドを薄黄土色結晶(101mg)として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.34(3H, s), 5.20(2H, s), 6.39(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.61(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.05(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.30(1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 7.33-7.44(7H, m), 7.46-7.55(4H, m), 7.60(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.71(1H, d, $J=16\text{Hz}$).

Mass(ESI) : m/z 574(M-1).

m. p. 220-222°C.

実施例 7

実施例 1 と同様にして、(E)-3-(1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸(150mg)と(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(99mg)から、(E)-3-(1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-((4-メチルベンゼン)スルホニル)-2-プロペン酸アミド(162mg)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.31(3H, s), 2.43(3H, s), 5.10(2H, s), 6.23(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.58(1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.25-7.33(4H, m), 7.58(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.92(2H, d,

$J=8\text{Hz}$).

Mass (ESI) : m/z 542 (M-H)-.

m. p. 233-235°C.

実施例 8

実施例 1 と同様にして、(E)-3-(1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸 (168 mg) と (E)-(2-フェニルエテン) スルホンアミド (118 mg) から、(E)-3-(1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-((E)-2-フェニルエテニル) スルホニル)-2-プロペン酸アミド (172 mg) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 - CD_3OD) : 2.32 (3H, s), 5.15 (2H, s), 6.28 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.70 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.08 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.31-7.42 (5H, m), 7.49-7.53 (2H, m), 7.62 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=15\text{Hz}$).

Mass (ESI) : m/z 554 (M-H)-.

m. p. 250-251°C.

実施例 9

実施例 1 と同様にして、(E)-3-[4-クロロ-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル]-2-プロペン酸 (150 mg) から (E)-3-[4-クロロ-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル]-N-(1-ペンタンスルホニル)-2-プロペン酸アミド (134 mg) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.87 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 1.24-1.45 (4H, m), 1.75-1.89 (2H, m), 2.40 (3H, s), 3.38-3.47 (2H, m), 5.26 (2H, s), 6.50 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.57 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.35-7.58 (7H, m), 7.68 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.18 (1H, br s).

Mass (ESI) : m/z 520 (M+1).

m. p. 203-204°C.

実施例 10

実施例 1 と同様にして、(E) - 3 - [4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル] - 2 - プロペン酸 (150 mg) から (E) - N - ベンゼンスルホニル - 3 - [4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル] - 2 - プロペン酸アミド (141 mg) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.36(3H, s), 5.20(2H, s), 6.43(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.57(1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.31-7.55(9H, m), 7.59(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.64(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.05(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.54(1H, br s).

Mass (ESI) : m/z 526 (M+1).

m. p. 245-247°C.

実施例 11

実施例 1 と同様にして、(E) - 3 - [4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル] - 2 - プロペン酸 (150 mg) から (E) - 3 - [4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル] - N - ((4 - メチルベンゼン)スルホニル) - 2 - プロペン酸アミド (137 mg) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.35(3H, s), 2.40(3H, s), 5.19(2H, s), 6.43(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.57(1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.24-7.55(8H, m), 7.65(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.92(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.41(1H, br s).

Mass (ESI) : m/z 540 (M+1).

m. p. 229-232°C.

実施例 12

実施例 1 と同様にして、(E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - 2 - プロペン酸 (150 mg) と (E) - (2 - フェニルエテン) スルホンアミド (106 mg) から、(E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - ((E) - 2 - フェニルエテニル)

スルホニル) - 2 - プロペン酸アミド (132 mg) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.37(3H, s), 5.22(2H, s), 6.47(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.57(1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.03(1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.37-7.54(12H, m), 7.65(1H, s), 7.71(1H, d, $J=15\text{Hz}$).

Mass (ESI) : m/z 554(M+H)+.

m. p. 240-241°C.

実施例 13

実施例 1 と同様にして、(E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - 2 - プロペン酸 (150 mg) と 5 - クロロチオフェン - 2 - スルホンアミド (115 mg) から、(E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - ((5 - クロロ - 2 - チエニル) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミド (126 mg) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.37(3H, s), 5.21(2H, s), 6.46(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.60(1H, d, $J=15\text{Hz}$), 6.90(1H, d, $J=4\text{Hz}$), 7.37-7.53(7H, m), 7.64-7.66(2H, m).

Mass (ESI) : m/z 566(M+H)+.

m. p. 229-23 °C.

実施例 14

実施例 1 と同様にして、(E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - 2 - プロペン酸 (150 mg) と 5 - ブロモチオフェン - 2 - スルホンアミド (141 mg) から、(E) - N - ((5 - ブロモ - 2 - チエニル) スルホニル) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - 2 - プロペン酸アミド (155 mg) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.37(3H, s), 5.21(2H, s), 6.46(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.59(1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.04(1H, d, $J=4\text{Hz}$), 7.36-7.55(7H, m), 7.61(1H, d, $J=4\text{Hz}$), 7.66(1H, d, $J=2\text{Hz}$).

Mass (ESI) : m/z 612 (M+H)⁺.

m. p. 234-235°C.

実施例 15

実施例 1 と同様にして、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-プロポキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸 (145 mg) と (4-メチルベンゼン) スルホンアミド (96 mg) から (E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-プロポキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-((4-メチルベンゼン)スルホニル)-2-プロペン酸アミド (155 mg) を無色結晶として得た。

¹H-NMR(CDCl₃ - CD₃OD) : 1.02(3H, t, J=7Hz), 1.73-1.85(2H, m), 2.30(3H, s), 2.41(3H, s), 3.88(2H, t, J=7Hz), 5.10(2H, s), 6.27(1H, d, J=8Hz), 6.64(1H, d, J=15Hz), 6.68(1H, dd, J=8, 2Hz), 6.97(1H, d, J=2Hz), 7.27-7.33(3H, m), 7.92(2H, d, J=8Hz).

Mass (ESI) : m/z 520 (M-H)⁻.

m. p. 226-228°C.

実施例 16

実施例 1 と同様にして、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-プロポキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸 (143 mg) と (E)-(2-フェニルエテン) スルホンアミド (106 mg) から、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-プロポキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-((E)-2-フェニルエテニル)スルホニル)-2-プロペン酸アミド (164 mg) を無色結晶として得た。

¹H-NMR(CDCl₃ - CD₃OD) : 1.02(3H, t, J=7Hz), 1.73-1.85(2H, m), 2.32(3H, s), 3.88(2H, t, J=7Hz), 5.15(2H, s), 6.33(1H, d, J=8Hz), 6.69(1H, d, J=15Hz), 6.70(1H, dd, J=8, 2Hz), 6.98(1H, d, J=2Hz), 7.09(1H, d, J=15Hz), 7.35-7.42(4H, m), 7.50-7.54(2H, m), 7.68(1H, d, J=15Hz).

Mass (ESI) : m/z 532 (M-H)-.

m. p. 199-201°C.

実施例 17

実施例 1 と同様にして、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸 (100 mg) と (4-メチルベンゼン)スルホンアミド (65 mg) から (E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-((4-メチルベンゼン)スルホニル)-2-プロペン酸アミドを無色結晶 (60 mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.93 (3H, t, J=7Hz), 1.30-1.50 (4H, m), 1.70-1.84 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.42 (3H, s), 3.90 (2H, t, J=7Hz), 5.09 (2H, s), 6.27 (1H, d, J=8Hz), 6.53 (1H, d, J=16Hz), 6.67 (1H, dd, J=2, 8Hz), 6.96 (1H, d, J=2Hz), 7.28-7.39 (3H, m), 7.93 (2H, d, J=8Hz).

Mass (ESI) : m/z 548 (M-1).

m. p. 195-197°C.

実施例 18

実施例 1 と同様にして、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸 (100 mg) と (E)-(2-フェニルエテン)スルホンアミド (69 mg) から (E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-((E)-2-フェニルエテニル)スルホニル)-2-プロペン酸アミドを無色結晶 (84 mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.92 (3H, t, J=7Hz), 1.30-1.49 (4H, m), 1.69-1.72 (2H, m), 2.34 (3H, s), 3.90 (2H, t, J=7Hz), 5.13 (2H, s), 6.32 (1H, d, J=8Hz), 6.56 (1H, d, J=16Hz), 6.68 (1H, dd, J=2, 8Hz), 6.96 (1H, d, J=2Hz), 7.06 (1H, d, J=16Hz),

7.35-7.56(6H, m), 7.72(1H, d, J=16Hz).

Mass(ESI) : m/z 560(M-1).

m. p. 196-199°C.

実施例 19

実施例 1 と同様にして、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(シクロペンチル)メチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸(164mg)と1-ペンタンスルホンアミド(90mg)から(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(シクロペンチル)メチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-(1-ペンタンスルホニル)-2-プロペン酸アミド(82mg)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.90(3H, t, J=7Hz), 1.25-1.92(14H, m), 2.34(1H, sept, J=7Hz), 2.37(3H, s), 3.38-3.50(2H, m), 3.80(2H, d, J=7Hz), 5.16(2H, s), 6.34(1H, d, J=8Hz), 6.51(1H, d, J=15Hz), 6.72(1H, dd, J=8 and 2Hz), 7.00(1H, d, J=2Hz), 7.44(1H, d, J=16Hz).

Mass(ESI) : m/e 540 (M-H)-.

m. p. 177-178°C.

実施例 20

実施例 1 と同様にして、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(シクロペンチル)メチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸(163mg)と(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(106mg)から(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(シクロペンチル)メチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-((4-メチルベンゼン)スルホニル)-2-プロペン酸アミド(135mg)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.25-1.92(8H, m), 2.32(3H, s), 2.33(1H, sept, J=7Hz), 2.42(3H, s), 3.78(2H, d, J=7Hz), 5.09(2H, s), 6.27(1H, d, J=8Hz), 6.52(1H, d, J=16Hz),

6.68(1H, dd, J=8 and 2Hz), 6.97(1H, d, J=2Hz), 7.32(2H, d, J=8Hz), 7.34(1H, d, J=16Hz), 7.94(2H, d, J=8Hz).

Mass (ESI) : m/e 560 (M-H)-.

m. p. 217-218°C.

実施例 2 1

実施例 1 と同様にして、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(シクロペンチル)メチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸 (164 mg) と (E)-(2-フェニルエテン)スルホンアミド (99 mg) から (2E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(シクロペンチル)メチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-((E)-2-フェニルエテニル)スルホニル)-2-プロペン酸アミド (128 mg) を白色粉末として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) : 1.23-1.92(8H, m), 2.32(1H, sept, J=7Hz), 2.33(3H, s), 3.77(2H, d, J=7Hz), 5.12(2H, s), 6.32(1H, d, J=8Hz), 6.60(1H, d, J=16Hz), 6.68(1H, dd, J=8 and 2Hz), 6.96(1H, d, J=2Hz), 7.08(1H, d, J=16Hz), 7.33-7.56(5H, m), 7.40(1H, d, J=16Hz), 7.70(1H, d, J=16Hz).

Mass (ESI) : m/e 572 (M-H)-.

m. p. 200-201°C.

実施例 2 2

実施例 1 と同様にして、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(シクロヘキシル)メチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸 (85 mg) と (4-メチルベンゼン)スルホンアミド (52 mg) から (E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(シクロヘキシル)メチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-((4-メチルベンゼン)スルホニル)-2-プロペン酸アミドを無色結晶 (61 mg) として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) : 0.95-1.89(11H, m), 2.32(3H, s), 2.42(3H, s), 3.70(2H, d,

J=7Hz), 5.10(2H, s), 6.22(1H, d, J=8Hz), 6.50(1H, d, J=16Hz), 6.67(1H, dd, J=2, 8Hz), 6.97(1H, d, J=2Hz), 7.30-7.38(3H, m), 7.94(2H, d, J=8Hz).

Mass (ESI) : m/z 574(M-1).

m. p. 214-216°C.

実施例 2 3

実施例 1 と同様にして、(E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - ((シクロヘキシル) メチルオキシ) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - 2 - プロペン酸 (85 mg) と (E) - (2 - フェニルエテン) スルホンアミド (55 mg) から (2E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - ((シクロヘキシル) メチルオキシ) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - ((E) - 2 - フェニルエテニル) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミドを無色結晶 (63 mg) として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) : 0.95-1.37(6H, m), 1.65-1.88(5H, m), 2.35(3H, s), 3.70(2H, d, J=7Hz), 5.13(2H, s), 6.31(1H, d, J=8Hz), 6.54(1H, d, J=16Hz), 6.68(1H, dd, J=2, 8Hz), 6.98(1H, d, J=2Hz), 7.06(1H, d, J=16Hz), 7.37-7.45(4H, m), 7.49-7.54(2H, m), 7.72(1H, d, J=16Hz).

Mass (ESI) : m/z 586(M-1).

m. p. 210-212°C.

実施例 2 4

実施例 1 と同様にして、(E) - 3 - (1 - (4 - ベンジルオキシ - 2 - クロロベンジル) - 4 - クロロ - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - 2 - プロペン酸 (90 mg) と (4 - メチルベンゼン) スルホンアミド (55 mg) から (E) - 3 - (1 - (4 - ベンジルオキシ - 2 - クロロベンジル) - 4 - クロロ - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - ((4 - メチルベンゼン) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミドを無色結晶 (83 mg) として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) : 2.32(3H, s), 2.42(3H, s), 5.03(2H, s), 5.10(2H, s), 6.29(1H, d, J=8Hz), 6.51(1H, d, J=16Hz), 6.75(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.06(1H, d, J=2Hz),

7.29–7.44(8H, m), 7.95(2 H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 568(M-1).

m. p. 226–228°C.

実施例 2 5

実施例 1 と同様にして、(E) – 3 – (1 – (4 – ベンジルオキシ – 2 – クロロベンジル) – 4 – クロロ – 2 – メチルイミダゾール – 5 – イル) – 2 – プロペン酸 (90 mg) と (E) – (2 – フェニルエテン) スルホンアミド (59 mg) から (E) – 3 – (1 – (4 – ベンジルオキシ – 2 – クロロベンジル) – 4 – クロロ – 2 – メチルイミダゾール – 5 – イル) – N – ((E) – 2 – フェニルエテニル) スルホニル) – 2 – プロペン酸アミドを無色結晶 (73 mg) として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) : 2.34(3H, s), 5.02(2H, s), 5.14(2H, s), 6.34(1H, d, J=8Hz), 6.56(1H, d, J=16Hz), 6.77(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.02–7.10(2H, m), 7.31–7.55(11H, m), 7.73(1H, d, J=16Hz).

Mass(ESI) : m/z 580(M-1).

m. p. 225–227°C.

実施例 2 6

実施例 1 と同様にして、(E) – 3 – (4 – クロロ – 1 – (2 – クロロ – 4 – (メチルチオ) ベンジル) – 2 – メチルイミダゾール – 5 – イル) – 2 – プロペン酸 (90 mg) と (4 – メチルベンゼン) スルホンアミド (65 mg) から (E) – 3 – (4 – クロロ – 1 – (2 – クロロ – 4 – (メチルチオ) ベンジル) – 2 – メチルイミダゾール – 5 – イル) – N – ((4 – メチルベンゼン) スルホニル) – 2 – プロペン酸アミドを無色結晶 (83 mg) として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) : 2.32(3H, s), 2.42(3H, s), 2.47(3H, s), 5.11(2H, s), 6.26(1H, d, J=8Hz), 6.52(1H, d, J=16Hz), 7.00(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.26–7.36(4H, m), 7.94(2H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 508(M-1).

m. p. 228-230°C.

実施例 27

実施例 1 と同様にして、(E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (メチルチオ) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - 2 - プロペン酸 (90 mg) と (E) - (2 - フェニルエテン) スルホンアミド (69 mg) から (E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (メチルチオ) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - ((E) - 2 - フェニルエテニル) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミドを無色結晶 (97 mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.34(3H, s), 2.46(3H, s), 5.15(2H, s), 6.31(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.57(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.00(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.05(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.29(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.35-7.45(4H, m), 7.49-7.55(2H, m), 7.72(1H, d, $J=16\text{Hz}$).

Mass (ESI) : m/z 520 (M-1).

m. p. 237-238°C.

実施例 28

実施例 1 と同様にして、(E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - 2 - プロペン酸 (30 mg) と (4 - メチルベンゼン) スルホンアミド (20 mg) から (E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - ((4 - メチルベンゼン) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミドを薄黄色結晶 (14 mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.33(3H, s), 2.42(3H, s), 5.20(2H, s), 6.48(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.60(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.23-7.35(3H, m), 7.44(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.72(1H, s), 7.92(2H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass (ESI) : m/z 530 (M-1).

m. p. 223-225°C.

実施例 29

実施例 1 と同様にして、(E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - 2 - プロペン酸 (100 mg) と (E) - (2 - フェニルエテン) スルホンアミド (72 mg) から (E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - ((E) - 2 - フェニルエテニル) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミドを無色結晶 (90 mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.30 (3H, s), 5.48 (2H, s), 6.63-6.75 (2H, m), 7.24 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.37-7.51 (4H, m), 7.57 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.66 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.73 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.99 (1H, s).

Mass (ESI) : m/z 542 (M-1).

m. p. 261-263°C.

実施例 30

実施例 1 と同様にして、(E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (フェノキシメチル) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - 2 - プロペン酸 (191 mg) と (4 - メチルベンゼン) スルホンアミド (118 mg) から (E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (フェノキシメチル) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - ((4 - メチルベンゼン) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミド (207 mg) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.32 (3H, s), 2.42 (3H, s), 5.02 (2H, s), 5.16 (2H, s), 6.38 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.54 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 6.89-7.04 (3H, m), 7.18-7.38 (6H, m), 7.54 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.93 (2H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass (ESI) : m/e 568 (M-H)-.

m. p. 236-237°C.

実施例 31

実施例 1 と同様にして、(E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 -

(フェノキシメチル) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - 2 - プロペン酸 (189 mg) と (E) - (2 - フェニルエテン) スルホンアミド (128 mg) から (E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (フェノキシメチル) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - ((E) - 2 - フェニルエテニル) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミド (219 mg) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.30(3H, s), 5.07(2H, s), 5.39(2H, s), 6.50(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.70(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.88-7.02(3H, m), 7.22(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.26-7.48(7H, m), 7.56(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.62(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.68-7.80(2H, m), 12.08(1H, br s).

Mass(ESI) : m/e 580(M-H)-.

m. p. 202-203°C.

実施例 3 2

実施例 1 と同様にして、(E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - ニトロベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - 2 - プロペン酸 (105 mg) と (4 - メチルベンゼン) スルホンアミド (76 mg) から、(E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - ニトロベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - ((4 - メチルベンゼン) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミド (63 mg) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3 - \text{CD}_3\text{OD})$: 2.32(3H, s), 2.41(3H, s), 5.24(2H, s), 6.55(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.68(1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.22(1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.30(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.90(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.03(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 8.33(1H, d, $J=2\text{Hz}$).

Mass(ESI) : m/z 507(M-H)-.

m. p. 241-243°C.

実施例 3 3

実施例 1 と同様にして、(E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - ニトロベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - 2 - プロペン酸 (1

0.5 mg) と (E) - (2-フェニルエテン) スルホンアミド (81 mg) から、
(E) - 3 - (4-クロロ-1 - (2-クロロ-4-ニトロベンジル) - 2-メチルイミダゾール-5-イル) - N - ((E) - 2-フェニルエテニル) スルホニル) - 2-プロペン酸アミド (78 mg) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 - \text{CD}_3\text{OD}$) : 2.34 (3H, s), 5.29 (2H, s), 6.59 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.73 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.30 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.37-7.45 (3H, m), 7.50-7.52 (2H, m), 7.68 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 8.05 (1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 8.34 (1H, d, $J=2\text{Hz}$).

Mass (ESI) : m/z 519 (M-H)-.

m. p. 199-201°C.

実施例 3 4

実施例 1 と同様にして、(E) - 3 - (4-クロロ-1 - (2-クロロ-4 - ((E) - 2-フェニルエテニル) ベンジル) - 2-メチルイミダゾール-5-イル) - 2-プロペン酸 (150 mg) と (4-メチルベンゼン) スルホンアミド (93 mg) から (E) - 3 - (4-クロロ-1 - (2-クロロ-4 - ((E) - 2-フェニルエテニル) ベンジル) - 2-メチルイミダゾール-5-イル) - N - ((4-メチルベンゼン) スルホニル) - 2-プロペン酸アミドを薄黄色結晶 (81 mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.33 (3H, s), 2.39 (3H, s), 5.15 (2H, s), 6.35 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.54 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.97 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.08 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.21-7.41 (7H, m), 7.50 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.92 (1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass (ESI) : m/z 564 (M-1).

m. p. 237-239°C.

実施例 3 5

実施例 1 と同様にして、(E) - 3 - (4-クロロ-1 - (2-クロロ-4 - ((E) - 2-フェニルエテニル) ベンジル) - 2-メチルイミダゾール-5-イル) - 2-プロペン酸 (150 mg) と (E) - (2-フェニルエテン) スル

ホンアミド (100 mg) から (E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - ((E) - 2 - フェニルエテニル) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - ((E) - 2 - フェニルエテニル) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミドを無色結晶 (86 mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.36(3H, s), 5.20(2H, s), 6.40(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.58(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.96(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.04(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.08(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.26-7.54(12H, m), 7.58(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.70(1H, d, $J=16\text{Hz}$).

Mass (ESI) : m/z 576(M-1).

m. p. 230-232°C.

実施例 36

実施例 1 と同様にして、(E) - 3 - (1 - (1 - ブロモ - 2 - ナフチル) - 4 - クロロ - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - 2 - プロペン酸 (175 mg) と (4 - メチルベンゼン) スルホンアミド (111 mg) から、(E) - 3 - (1 - (1 - ブロモ - 2 - ナフチル) - 4 - クロロ - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - ((4 - メチルベンゼン) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミド (182 mg) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 2.30(3H, s), 2.38(3H, s), 5.33(2H, s), 6.42(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.52(1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.23-7.26(2H, m), 7.37(1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.57(1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.65(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.70(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.80(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.88(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.31(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.69(1H, br s).

Mass (ESI) : m/z 558(M-H)-.

m. p. 260-262°C.

実施例 37

実施例 1 と同様にして、(E) - 3 - (1 - (1 - ブロモ - 2 - ナフチル) - 4 - クロロ - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - 2 - プロペン酸 (175 mg) と (E) - (2 - フェニルエテン) スルホンアミド (119 mg) から、(E) - 3 - (1 - (1 - ブロモ - 2 - ナフチル) - 4 - クロロ - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - ((E) - (2 - フェニルエテン) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミド (182 mg) を無色結晶として得た。

ール-5-イル)-N-((E)-2-フェニルエテニル)スルホニル)-2-プロペン酸アミド (188mg) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.33 (3H, s), 5.59 (2H, s), 6.56 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.70 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.27 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.37-7.48 (4H, m), 7.53 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.64 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.69-7.75 (3H, m), 7.94 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 8.26 (1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Mass (ESI) : m/z 570 (M-H)-.

m. p. 264-265°C.

実施例 38

実施例 1 と同様にして (E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸 (150mg) と 1-ペンタンスルホンアミド (86mg) から (E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-(1-ペンタンスルホニル)-2-プロペン酸アミド (135mg) を無色結晶として得た。

m. p. 175-176°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.89 (3H, t, $J=6\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=6\text{Hz}$), 1.25-1.48 (8H), 1.70-1.88 (4H), 2.36 (3H, s), 3.45 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.92 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 5.15 (2H, s), 6.35 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.52 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.71 (dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.44 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 8.03 (1H, br. s).

MS (ESI) : m/z 529 (M-1).

実施例 39

(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸 (150mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (1.5ml) に溶解しカルボニルジイミダゾールを加えて室温で 3 時間攪拌した。反応液に (E)-1-ペンテン-1-イルスルホンアミドナトリウム塩 (97mg) を加えて室温で 3 時間攪拌した後、一日放置した。反応液を水 (1.5ml) で希釈した後 1 N 塩酸で氷冷下に pH 4 とし、析出した粉末を濾取、水洗した。得られた白色粉末をエタノール (0.75ml) 中に懸濁して加熱後、30 分間室温で攪拌した。沈殿を濾取

してエタノールで洗浄し、N, N-ジメチルホルムアミド(0.75ml)に80℃で溶解して同温で水(0.25ml)を加えた後、室温で1時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、N, N-ジメチルホルムアミド-水(1:1)で洗浄後、さらに水洗して(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-(E)-1-ペンテン-1-イルスルホニル)-2-プロペン酸アミド(160mg)を無色結晶として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) : 0.92(3H, t, J=6Hz), 0.94(3H, t, J=6Hz), 1.30-1.60(6H), 1.78(2H, m), 2.25(2H, q, J=6Hz), 2.35(3H, s), 3.92(2H, t, J=6Hz), 5.15(2H, s), 6.33(1H, d, J=8Hz), 6.49(1H, d, J=16Hz), 6.54(1H, d, J=16Hz), 6.70(dd, J=8, 2Hz), 6.99(1H, d, J=2Hz), 7.04(1H, dt, J=16, 6Hz), 7.41(1H, d, J=16Hz), 8.00(1H, br. s).

MS(ESI) : m/z 528(M-1).

実施例40

実施例1と同様にして(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸(150mg)と1-ブタンスルホンアミド(78mg)から(E)-N-(1-ブタンスルホニル)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸アミド(132mg)を無色結晶として得た。

m. p. 182-183℃

¹H-NMR(CDCl₃) : 0.93(3H, t, J=6Hz), 0.94(3H, t, J=6Hz), 1.30-1.53(6H), 1.70-1.87(4H), 2.36(3H, s), 3.45(2H, t, J=6Hz), 3.92(2H, t, J=6Hz), 5.15(2H, s), 6.35(1H, d, J=8Hz), 6.54(1H, d, J=16Hz), 6.71(1H, dd, J=8, 2Hz), 6.99(1H, d, J=2Hz), 7.44(1H, d, J=16Hz), 8.17(1H, br. s).

MS(ESI) : m/z 515(M-1).

実施例41

実施例1と同様にして、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(E)-2-フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸(140mg)

と1-ペンタンスルホンアミド (77mg) から (E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-((E)-2-フェニルエテニル) ベンジル) -2-メチルイミダゾール-5-イル) -N-(1-ペンタンスルホニル) -2-プロペン酸アミドを無色結晶 (116mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.87 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.24-1.45 (4H, m), 1.75-1.88 (2H, m), 2.38 (3H, s), 3.39-3.46 (2H, m), 5.22 (2H, s), 6.42 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.54 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.12 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.27-7.54 (7H, m), 7.60 (1H, d, $J=1\text{Hz}$).

MS (ESI) : m/z 544 (M-1).

m. p. 215-216 °C.

実施例 4 2

実施例 1 と同様にして、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-((E)-2-フェニルエテニル)) ベンジル) -2-メチルイミダゾール-5-イル) - (E)-2-プロペン酸 (150mg) と (E)-1-ペンテン-1-イルスルホンアミド (81mg) から (E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-((E)-2-フェニルエテニル) ベンジル) -2-メチルイミダゾール-5-イル) -N-((E)-1-ペンテン-1-イルスルホニル) -2-プロペン酸アミドを無色結晶 (117mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.92 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.43-1.57 (2H, m), 2.14-2.30 (2H, m), 2.37 (3H, s), 5.21 (2H, s), 6.40 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.48 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.57 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.95-7.15 (3H, m), 7.26-7.55 (7H, m), 7.60 (1H, d, $J=1\text{Hz}$).

MS (ESI) : m/z 542 (M-1).

m. p. 226-228°C.

実施例 4 3

実施例 1 と同様にして (E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-((E)-2-フェニルエテニル) ベンジル) -2-メチルイミダゾール-5-イル) -2-プロペン酸 (150mg) と1-ブタンスルホンアミド (75mg) から (E)-N-(1-ブタンスルホニル) -3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-((E)-2-フェニルエテニル) ベンジル) -2-メチルイミダゾール-5-イル) -2-プロペン酸アミド (148mg) を無色結晶として得た。

m. p. 213-214°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.92 (3H, t, $J=6\text{Hz}$), 1.44 (2H, m), 1.80 (2H, m), 2.48 (3H, s), 3.44 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 5.22 (2H, s), 6.42 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.59 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.11 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.25-7.55 (7H), 7.60 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.40 (1H, br. s).

MS (ESI) : m/z 531 (M-1).

実施例 4 4

実施例 1 と同様にして、(E) -3- (4-クロロ-1- (2-クロロ-4- (フェニルエチニル) ベンジル) -2-メチルイミダゾール-5-イル) -2-プロペン酸 (135mg) と 1-ペンタンスルホンアミド (74mg) から (E) -3- (4-クロロ-1- (2-クロロ-4- (フェニルエチニル) ベンジル) -2-メチルイミダゾール-5-イル) -N- (1-ペンタンスルホニル) -2-プロペン酸アミドを無色結晶 (100mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.89 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.25-1.47 (4H, m), 1.75-1.90 (2H, m), 2.38 (3H, s), 3.40-3.47 (2H, m), 5.23 (2H, s), 6.42 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.55 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.31-7.40 (3H, m), 7.42 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.48-7.55 (2H, m), 7.63 (1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.87 (1H, s).

MS (ESI) : m/z 542 (M-1).

m. p. 207-209°C.

実施例 4 5

実施例 1 と同様にして、(E) -3- (4-クロロ-1- (2-クロロ-4- (フェニルエチニル) ベンジル) -2-メチルイミダゾール-5-イル) -2-プロペン酸 (125mg) と (E) -1-ペンテン-1-イルスルホンアミド (68mg) から (E) -3- (4-クロロ-1- (2-クロロ-4- (フェニルエチニル) ベンジル) -2-メチルイミダゾール-5-イル) -N- ((E) -1-ペンテン-1-イルスルホニル) -2-プロペン酸アミドを無色結晶 (84mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.93 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.45-1.57 (2H, m), 2.20-2.30 (2H, m), 2.36 (3H, s), 5.22 (2H, s), 6.40 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.48 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.57 (1H,

d, $J=16\text{Hz}$), 6.98–7.10(1H, m), 7.30–7.43(4H, m), 7.48–7.55(2H, m), 7.63(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.87(1H, s).

MS (ESI) : m/z 540 ($M-1$).

m. p. 207–21 °C.

実施例 4 6

実施例 1 と同様にして (E) -3- (4-クロロ-1- (2-クロロ-4- (2-フェニルエチニル) ベンジル) -2-メチルイミダゾール-5-イル) -2-プロペン酸 (87mg) と 1-ブタンスルホンアミド (44mg) から (E) -N- (1-ブタンスルホニル) -3- (4-クロロ-1- (2-クロロ-4- (2-フェニルエチニル) ベンジル) -2-メチルイミダゾール-5-イル) -2-プロペン酸アミド (79mg) を無色結晶として得た。

m. p. 217–218°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.94(3H, t, $J=6\text{Hz}$), 1.45(2H, m), 1.80(2H, m), 2.47(3H, s), 3.44(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 5.23(2H, s), 6.42(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.56(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.30–7.55(7H), 7.62(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.14(1H, br. s).

MS (ESI) : m/z 529 ($M-1$).

実施例 4 7

実施例 1 と同様にして、(E) -3- (4-クロロ-1- ((3-クロロ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) メチル) -2-メチルイミダゾール-5-イル) -2-プロペン酸 (120mg) と (E) - (2-フェニルエチン) スルホンアミド (87mg) から (E) -3- (4-クロロ-1- ((3-クロロ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) メチル) -2-メチルイミダゾール-5-イル) -N- ((E) -2-フェニルエチニルスルホニル) -2-プロペン酸アミドを淡黄色結晶 (60mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.26(3H, s), 5.65(2H, s), 6.66(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.27(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.38–7.48(4H, m), 7.57(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.70–7.78(2H, m), 8.56(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 8.85(1H, s).

MS (ESI) : m/z 545 ($M+1$).

m. p. 249–252°C.

実施例 4 8

実施例 1 と同様にして、(E) -3- (4-クロロ-1- ((3-クロロ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) メチル) - 2-メチルイミダゾール-5-イル) -2-プロペン酸 (100mg) と (4-メチルベンゼン) スルホンアミド (68mg) から (E) -3- (4-クロロ-1- ((3-クロロ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) メチル) - 2-メチルイミダゾール-5-イル) -N- ((4-メチルベンゼン) スルホニル) -2-プロペン酸アミドを淡黄色結晶 (38mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.34 (3H, s), 2.42 (3H, s), 5.33 (2H, s), 5.62 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.26-7.36 (3H, m), 7.94 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.60 (2H, s).

MS (ESI) : m/z 533 ($M+1$).

m. p. 239-241°C.

実施例 4 9

実施例 1 と同様にして、(E) -3- (1- (4- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) -2-クロロベンジル) -4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-イル) -2-プロペン酸 (150mg) と 1-ペンタンスルホンアミド (80mg) から (E) -3- (1- (4- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) -2-クロロベンジル) -4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-イル) -N- (1-ペンタンスルホニル) -2-プロペン酸アミドを無色結晶 (64mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.89 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.28-1.46 (4H, m), 1.51 (9H, s), 1.75-1.89 (2H, m), 2.36 (3H, s), 3.40-3.48 (2H, m), 5.16 (2H, s), 6.35 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.50 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.55 (1H, s), 7.03 (1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.43 (1H, d, $J=16\text{Hz}$).

MS (ESI) : m/z 557 ($M-1$).

m. p. 202-204°C.

実施例 5 0

実施例 1 と同様にして、(E) -3- (1- (4- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) -2-クロロベンジル) -4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-イル) -2-プロペン酸 (130mg) と (E) -1-ペンテン-1-イルスルホンアミド (68mg) から (E) -3- (1-

(4- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) -2-クロロベンジル) -4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-イル) -N- ((E) -1-ペンテン-1-イルスルホニル) -2-プロペン酸アミドを無色結晶 (59mg) として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.84 (3H, t, J=7Hz), 1.35-1.49 (2H, m), 1.46 (9H, s), 2.15-2.25 (2H, m), 2.31 (3H, s), 5.30 (2H, s), 6.47 (1H, d, J=8Hz), 6.65 (1H, d, J=16Hz), 6.67 (1H, d, J=16Hz), 6.75-6.86 (1H, m), 7.24 (1H, d, J=16Hz), 7.29 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.71 (1H, s).

MS (ESI) : m/z 555 (M-1).

m. p. 209-210°C.

実施例 5 1

実施例 1 と同様にして、(E) -3- (1- (4- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) -2-クロロベンジル) -4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-イル) -2-プロペン酸 (200mg) と (E) - (2-フェニルエテン) スルホンアミド (129mg) から (E) -3- (1- (4- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) -2-クロロベンジル) -4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-イル) -N- ((E) -2-フェニルエテニル) スルホニル) -2-プロペン酸アミドを淡黄色粉末 (81mg) として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.46 (9H, s), 2.29 (3H, s), 5.29 (2H, s), 6.46 (1H, d, J=8Hz), 6.68 (1H, d, J=16Hz), 7.20-7.30 (2H, m), 7.39-7.50 (4H, m), 7.58 (1H, d, J=16Hz), 7.67-7.80 (2H, m).

MS (ESI) : m/z 589 (M-1).

実施例 5 2

実施例 1 と同様にして、(E) -3- (4-クロロ-1- (2-クロロ-4- (1-ペンチルオキシ) ベンジル) -2-エチルイミダゾール-5-イル) -2-プロペン酸 (160mg) と (E) -2-フェニルエテンスルホンアミド (107mg) から (E) -3- (4-クロロ-1- (2-クロロ-4- (n-ペンチルオキシ) ベンジル) -2-エチルイミダゾール-5-イル) -N- ((E) -2-フェニルエテンスルホニル) -2-プロペン酸アミドを無色結晶 (139mg) として得た。

m. p. 174-175°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.92(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.26(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.31-1.48(4H, m), 1.69-1.82(2H, m), 2.61(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 3.90(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.14(2H, s), 6.30(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.56(1H, d, $J=15\text{Hz}$), 6.67(1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 6.97(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.06(1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.36-7.55(6H, m), 7.72(1H, d, $J=15\text{Hz}$).

実施例 5 3

実施例 1 と同様にして、(E)-3-(1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-4-クロロ-2-エチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸(200mg)と (E)-2-フェニルエテンスルホンアミド(136mg)から (E)-3-(1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-4-クロロ-2-エチルイミダゾール-5-イル)-N-((E)-2-フェニルエテンスルホニル)-2-プロペン酸アミドを無色結晶(175mg)として得た。

m. p. 209-210°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.27(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.59(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.14(2H, s), 6.28(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.62(1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.05(1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.24-7.55(6H, m), 7.60(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.72(1H, d, $J=15\text{Hz}$), 8.34(1H, s).

MASS(ESI) : m/z 568(M-1).

実施例 5 4

実施例 1 と同様にして、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(フェニルエチニル)ベンジル)-2-エチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸(170mg)と (E)-2-フェニルエテンスルホンアミド(109mg)から (E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(フェニルエチニル)ベンジル)-2-エチルイミダゾール-5-イル)-N-((E)-2-フェニルエテンスルホニル)-2-プロペン酸アミドを淡黄色結晶(120mg)として得た。

m. p. 233-234°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.27(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.61(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.21(2H, s), 6.38(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.60(1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.05(1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.30(1H, dd, $J=8, 1\text{Hz}$),

7.43-7.55(11H, m), 7.59(1H, d, J=1Hz), 7.71(1H, d, J=15Hz).

MASS(ESI) : m/z 588(M-1).

実施例 5 5

実施例 1 と同様にして、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(フェニルエチニル)ベンジル)-2-エチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸(170mg)と4-(メチルベンゼン)スルホンアミド(103mg)から(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(フェニルエチニル)ベンジル)-2-エチルイミダゾール-5-イル)-N-((4-メチルベンゼン)スルホニル)-2-プロペン酸アミドを無色結晶(161mg)として得た。

m. p. 250-252°C

¹H-NMR(CDCl₃) : 1.26(3H, t, J=7Hz), 2.58(2H, q, J=7Hz), 5.17(2H, s), 6.33(1H, d, J=8Hz), 6.56(1H, d, J=15Hz), 7.25-7.40(7H, m), 7.48-7.55(2H, m), 7.58(1H, d, J=1Hz), 7.92(1H, d, J=8Hz), 8.41(1H, br s).

MASS(ESI) : m/z 576(M-1).

実施例 5 6

実施例 1 と同様にして、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(フェニルエチニル)ベンジル)-2-エチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸(130mg)と1-ブタンスルホンアミド(63mg)から(E)-N-(1-ブタンスルホニル)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(フェニルエチニル)ベンジル)-2-エチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸アミドを無色結晶(107mg)として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) : 0.93(3H, t, J=7Hz), 1.29(3H, t, J=7Hz), 1.38-1.53(2H, m), 1.75-1.86(2H, m), 2.63(2H, d, J=7Hz), 3.40-3.49(2H, m), 5.24(2H, s), 6.41(1H, d, J=8Hz), 6.56(1H, d, J=16Hz), 7.30-7.40(4H, m), 7.43(1H, d, J=16Hz), 7.47-7.55(2H, m), 7.63(1H, d, J=1Hz).

MS(ESI) : m/z 542(M-1).

m. p. 165-167°C.

実施例 5 7

実施例 1 と同様にして、(E) -3- (4-クロロ-1- (2-クロロ-4- (フェニルエチニル) ベンジル) -2-エチルイミダゾール-5-イル) -2-プロペン酸 (130mg) と 1-ペンタンスルホンアミド (69mg) から (E) -3- (4-クロロ-1- (2-クロロ-4- (フェニルエチニル) ベンジル) -2-エチルイミダゾール-5-イル) -N- (1-ペンタンスルホニル) -2-プロペン酸アミドを無色結晶 (93mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.88 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.29 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.24-1.46 (4H, m), 1.75-1.88 (2H, m), 2.63 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 3.38-3.47 (2H, m), 5.24 (2H, s), 6.40 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.56 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.30-7.40 (4H, m), 7.43 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.48-7.55 (2H, m), 7.62 (1H, d, $J=1\text{Hz}$).

MS (ESI) : m/z 556 ($M-1$).

m. p. 161-163°C.

実施例 5 8

実施例 3 9 と同様にして、(E) -3- (4-クロロ-1- (2-クロロ-4- (フェニルエチニル) ベンジル) -2-エチルイミダゾール-5-イル) -2-プロペン酸 (130mg) と (E) -1-ペンテン-1-イルスルホンアミドナトリウム塩 (78mg) から (E) -3- (4-クロロ-1- (2-クロロ-4- (フェニルエチニル) ベンジル) -2-エチルイミダゾール-5-イル) -N- ((E) -1-ペンテン-1-イルスルホニル) -2-プロペン酸アミドを無色結晶 (106mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.93 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.28 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.45-1.55 (2H, m), 2.19-2.30 (2H, m), 2.62 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 5.22 (2H, s), 6.40 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.48 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.58 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.98-7.10 (1H, m), 7.29-7.45 (5H, m), 7.47-7.56 (2H, m), 7.62 (1H, d, $J=1\text{Hz}$).

MS (ESI) : m/z 554 ($M-1$).

m. p. 173-175°C.

実施例 5 9

実施例 1 と同様にして、(E) -3- (4-クロロ-1- (2-クロロ-4- ((E) -2-フェニルエチニル) ベンジル) -2-エチルイミダゾール-5-イル) -

2-プロペン酸(170mg)と (E)-2-フェニルエテンスルホンアミド(109mg) から (E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-((E)-2-フェニルエテニル)ベンジル)-2-エチルイミダゾール-5-イル)-N-((E)-2-フェニルエテンスルホニル)-2-プロペン酸アミドを無色結晶(180mg)として得た。

m. p. 218-220°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 - CD_3OD) : 1.25 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.62 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.22 (2H, s), 6.38 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.90 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.04-7.14 (2H, m), 7.24-7.44 (7H, m), 7.46-7.53 (4H, m), 7.58 (1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=15\text{Hz}$).

MASS (ESI) : m/z 425 ($M-1$).

実施例 6 0

実施例 1 と同様にして、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-((E)-2-フェニルエテニル)ベンジル)-2-エチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸(170mg)と 4-(メチルベンゼン)スルホンアミド(102mg)から (E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-((E)-2-フェニルエテニル)ベンジル)-2-エチルイミダゾール-5-イル)-N-(4-メチルベンゼンスルホニル)-2-プロペン酸アミドを無色結晶(153mg)として得た。

m. p. 250-252°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.24 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.60 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.16 (2H, s), 6.34 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.54 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.19 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.21-7.41 (7H, m), 7.50 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.56 (1H, s), 7.92 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.47 (1H, br s) .

MASS (ESI) : m/z 580 ($M-1$).

実施例 6 1

実施例 1 と同様にして、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-((E)-2-フェニルエテニル)ベンジル)-2-エチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸 (150mg)

と1-ブタンスルホンアミド (72mg) から (E) -N- (1-ブタンスルホニル) -3- (4-クロロ-1- (2-クロロ-4- ((E) -2-フェニルエテニル) ベンジル) -2-エチルイミダゾール-5-イル) -2-プロペン酸アミドを無色結晶 (146mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.92 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.30 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.35-1.55 (2H, m), 1.74-1.85 (2H, m), 2.65 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 3.39-3.48 (2H, m), 5.23 (2H, s), 6.41 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.55 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.11 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.27-7.62 (8H, m).

MS (ES I) : m/z 544 (M-1).

m. p. 210-213°C.

実施例 6 2

実施例 1 と同様にして、(E) -3- (4-クロロ-1- (2-クロロ-4- ((E) -2-フェニルエテニル) ベンジル) -2-エチルイミダゾール-5-イル) -2-プロペン酸 (150mg) と1-ペンタンスルホンアミド (80mg) から (E) -3- (4-クロロ-1- (2-クロロ-4- ((E) -2-フェニルエテニル) ベンジル) -2-エチルイミダゾール-5-イル) -N- (1-ペンタンスルホニル) -2-プロペン酸アミドを無色結晶 (138mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.87 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.23-1.45 (4H, m), 1.30 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.75-1.88 (2H, m), 2.65 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 3.38-3.46 (2H, m), 5.23 (2H, s), 6.40 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.55 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.11 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.26-7.66 (8H, m).

MS (ESI) : m/z 558 (M-1).

m. p. 197-200°C.

実施例 6 3

実施例 1 と同様にして、(E) -3- (4-クロロ-1- (2-クロロ-4- ((E) -2-フェニルエテニル) ベンジル) -2-エチルイミダゾール-5-イル) -2-プロペン酸 (150mg) と (E) -1-ペンテン-1-イルスルホンアミド (79mg) から (E) -3- (4-クロロ-1- (2-クロロ-4- ((E) -2-フェニルエテニル) ベンジル) -2-エチルイミダゾール-5-イル) -N- ((E) -1-ペンテン-1-イルスルホニル) -2-プロペン酸アミド

を無色結晶 (109mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.92 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.29 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.43–1.56 (2H, m), 2.18–2.28 (2H, m), 2.63 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 5.21 (2H, s), 6.40 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.48 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.57 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.95–7.15 (3H, m), 7.25–7.61 (8H, m).

MS (ESI) : m/z 556 ($M-1$).

m. p. 197–200°C.

実施例 6 4

実施例 1 と同様にして、(E) – 3 – (1 – (4 – ブロモ – 2 – クロロベンジル) – 2, 4 – ジメチルイミダゾール – 5 – イル) – 2 – プロペン酸 (140mg) と (E) – 2 – フェニルエテンスルホンアミド (104mg) から (E) – 3 – (1 – (4 – ブロモ – 2 – クロロベンジル) – 2, 4 – ジメチルイミダゾール – 5 – イル) – N – ((E) – 2 – フェニルエテンスルホニル) – 2 – プロペン酸アミド (150mg) を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$) : 2.29 (3H, s), 2.40 (3H, s), 5.12 (2H, s), 6.04 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 6.23 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.08 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.28 (1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.45–7.53 (6H, m), 7.61 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.67 (1H, d, $J=16\text{Hz}$)

Mass (ESI) : m/z 534 ($M\text{-H}$)⁺

m. p. 251–253°C

実施例 6 5

実施例 1 と同様にして、(E) – 3 – (4 – ブロモ – 1 – (2 – クロロ – 4 – (1 – ペンチルオキシ)ベンジル) – 2 – メチルイミダゾール – 5 – イル) – 2 – プロペン酸 (200mg) と (E) – 2 – フェニルエテンスルホンアミド (124mg) から (E) – 3 – (4 – ブロモ – 1 – (2 – クロロ – 4 – (1 – ペンチルオキシ)ベンジル) – 2 – メチルイミダゾール – 5 – イル) – N – ((E) – 2 – フェニルエテンスルホニル) – 2 – プロペン酸アミド (218mg) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.92 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.32–1.47 (4H, m), 1.72–1.81 (2H, m), 2.35 (3H, s), 3.90 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.14 (2H, s), 6.32 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.63 (1H,

d, J=15Hz), 6.68(1H, dd, J=8, 2Hz), 6.97(1H, d, J=2Hz), 7.06(1H, d, J=15Hz), 7.42-7.45(4H, m), 7.50-7.53(2H, m), 7.72(1H, d, J=15Hz)

Mass(ESI) : m/z 606(M-H)⁻

m. p. 208-209°C

実施例 6 6

実施例 1 と同様にして、(E)-3-(1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-4-エチル-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸(150mg)と(E)-2-フェニルエテンスルホンアミド(105mg)から(E)-3-(1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-4-エチル-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-((E)-2-フェニルエテンスルホニル)-2-プロペン酸アミド(102mg)を無色粉末として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) : 0.92(3H, t, J=7Hz), 1.26(3H, t, J=7Hz), 1.32-1.45(4H, m), 1.70-1.80(2H, m), 2.33(3H, s), 2.72(2H, q, J=7Hz), 3.89(2H, t, J=7Hz), 5.11(2H, s), 5.84(1H, d, J=15Hz), 6.30(1H, d, J=8Hz), 6.67(1H, dd, J=8, 2Hz), 6.96(1H, d, J=2Hz), 7.06(1H, d, J=15Hz), 7.36-7.44(3H, m), 7.46-7.59(3H, m), 7.68(1H, d, J=15Hz)

Mass(ESI) : m/z 554(M-H)⁻

実施例 6 7

実施例 1 と同様にして、(E)-2-ベンジル-3-(1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸(200mg)と(E)-2-フェニルエテンスルホンアミド(121mg)から(E)-2-ベンジル-3-(1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-((E)-2-フェニルエテンスルホニル)-2-プロペン酸アミド(138mg)を無色結晶として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) : 0.93(3H, t, J=7Hz), 1.32-1.47(4H, m), 1.72-1.82(2H, m), 2.35(3H, s), 3.90(2H, t, J=7Hz), 3.96(2H, s), 5.15(2H, s), 6.30(1H, d, J=8Hz), 6.67(1H, dd, J=8, 2Hz), 6.92-6.98(2H, m), 7.12(2H, d, J=8Hz), 7.20-7.32(5H,

m), 7.35-7.45(5H, m), 7.58(1H, d, J=8Hz)

Mass(ESI) : m/z 616 (M-H)⁻

m. p. 171-172°C

実施例 6 8

実施例 1 と同様にして、(E) - 3 - (1 - (2 - クロロ - 4 - (1 - ペンチルオキシ) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - 2 - (1 - ペンチル) - 2 - プロペン酸(200mg)と (E) - 2 - フェニルエテンスルホンアミド(127mg)から (E) - 3 - (1 - (2 - クロロ - 4 - (1 - ペンチルオキシ) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - 2 - (1 - ペンチル) - N - ((E) - 2 - フェニルエテンスルホニル) - 2 - プロペン酸アミド(123mg)を無色結晶として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) : 0.88(3H, t, J=7Hz), 0.92(3H, t, J=7Hz), 1.25-1.55(10H, m), 1.70-1.80(2H, m), 2.37(3H, s), 2.48(2H, t, J=7Hz), 3.89(2H, t, J=7Hz), 5.12(2H, s), 6.32(1H, d, J=8Hz), 6.67(1H, dd, J=8, 2Hz), 6.95-6.97(2H, m), 7.12(1H, d, J=15Hz), 7.27(1H, d, J=9Hz), 7.37-7.47(3H, m), 7.50-7.53(2H, m), 7.72(1H, d, J=15Hz)

Mass(ESI) : m/z 596 (M-H)⁻

m. p. 168-169°C

実施例 6 9

実施例 1 と同様にして、(E) - 3 - (1 - (2 - クロロ - 4 - (1 - ペンチルオキシ) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - 2 - (3 - ピリジル)メチル - 2 - プロペン酸(230mg)と (E) - 2 - フェニルエテンスルホンアミド(139mg)から (E) - 3 - (1 - (2 - クロロ - 4 - (1 - ペンチルオキシ) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - 2 - ((3 - ピリジル)メチル) - N - ((E) - 2 - フェニルエテンスルホニル) - 2 - プロペン酸アミド(139mg)を無色結晶として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) : 0.94(3H, t, J=7Hz), 1.32-1.48(4H, m), 1.72-1.82(2H, m), 2.38(3H, s), 3.86(2H, t, J=7Hz), 3.97(2H, s), 5.00(2H, s), 6.37(1H, d, J=8Hz),

6.61(1H, d, J=8, 2Hz), 6.92(1H, d, J=2Hz), 6.95(1H, s), 6.98(1H, d, J=15Hz), 7.18-7.27(2H, m), 7.32-7.45(5H, m), 7.56-7.63(2H, m), 8.09(1H, s), 8.48(1H, d, J=5Hz)

Mass(ESI) : m/z 617(M-H)⁻

m. p. 156-158°C

実施例 70

実施例 1 と同様にして、(E)-3-(1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-メチル-2-プロペン酸(200mg)と(E)-2-フェニルエテンスルホンアミド(146mg)から(E)-3-(1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-メチル-N-(E)-2-フェニルエテンスルホニル)-2-プロペン酸アミド(183mg)を無色結晶として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) : 0.92(3H, t, J=7Hz), 1.30-1.47(4H, m), 1.71-1.80(2H, m), 2.12(3H, s), 2.36(3H, s), 3.89(2H, t, J=7Hz), 5.13(2H, s), 6.29(1H, d, J=8Hz), 6.66(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.08-7.15(2H, m), 7.33(1H, s), 7.36-7.47(3H, m), 7.49-7.53(2H, m), 7.70(1H, d, J=15Hz)

Mass(ESI) : m/z 540(M-H)⁻

m. p. 143-145°C

実施例 71

実施例 1 と同様にして、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-メチル-2-プロペン酸(120mg)と(E)-2-フェニルエテンスルホンアミド(80mg)から(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-メチル-N-(E)-2-フェニルエテンスルホニル)-2-プロペン酸アミド(90mg)を無色結晶として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) : 0.93(3H, t, J=7Hz), 1.32-1.48(4H, m), 1.72-1.82(2H, m),

1. 99 (3H, s), 2. 31 (3H, s), 3. 91 (2H, t, J=7Hz), 5. 00 (2H, s), 6. 40 (1H, d, J=2Hz), 6. 70 (1H, dd, J=8, 2Hz), 6. 92-6. 94 (2H, m), 7. 11 (1H, d, J=15Hz), 7. 38-7. 45 (3H, m), 7. 52-7. 55 (2H, m), 7. 73 (1H, d, J=15Hz), 8. 32 (1H, br s)

Mass (ESI) : m/z 574 (M-H)⁻

m. p. 156-157°C

実施例 7 2

実施例 1 と同様にして、4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸(200mg)と(E)-2-フェニルエテンスルホンアミド(148mg)から4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチル-5-(E)-2-フェニルエテンスルホニルカルバモイル-1H-イミダゾール(108mg)を無色結晶として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) : 0. 91 (3H, t, J=7Hz), 1. 28-1. 37 (4H, m), 1. 60-1. 70 (2H, m), 2. 02 (3H, s), 3. 62 (2H, t, J=7Hz), 5. 32 (2H, s), 6. 32 (1H, d, J=8Hz), 6. 44 (1H, d, J=8Hz), 6. 58-6. 64 (2H, m), 7. 05-7. 20 (6H, m)

Mass (ESI) : m/z 534 (M-H)⁻

m. p. 107-110°C

実施例 7 3

4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-5-ヒドロキシメチル-2-メチル-1H-イミダゾール(150mg)を1, 4-ジオキサン(1. 5ml)に溶解し、室温でp-トルエンスルホニルイソシアナート(99mg)を添加した。反応液を室温で1時間攪拌した後、減圧濃縮し、残渣にエタノール(5ml)を添加して析出した結晶を濾取した。結晶を酢酸エチル(2ml)に溶解し、70°C油浴上でヘキサン(13ml)を添加し、放冷して析出した結晶を濾取した。結晶を加熱下減圧乾燥することにより、N-(4-メチルベンゼンスルホニル)カルバミン酸(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチルエステル(176mg)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.93 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.32-1.50 (4H, m), 1.73-1.83 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.45 (3H, s), 3.93 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.93 (2H, s), 5.02 (2H, s), 6.31 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.68 (1H, dd, $J=8, 2\text{Hz}$), 6.94 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.32 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.95 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)

Mass (ESI) : m/z 552 (M-H^-)

m. p. 109-111°C

実施例 7 4

実施例 7 3 と同様にして、5-アミノメチル-4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾール(70mg)と p-トルエンスルホンリソシアナート(43mg)から 4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-5-((3-(4-メチルベンゼンスルホン)ウレイドメチル)-2-メチル-1H-イミダゾール(41mg)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.92 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.30-1.47 (4H, m), 1.70-1.80 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.43 (3H, s), 3.90 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.24 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 5.06 (2H, s), 6.25 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.65-6.68 (2H, m), 6.93 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.28 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.68 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)

Mass (ESI) : m/z 551 (M-H^-)

m. p. 165-166°C

実施例 7 5

実施例 7 3 と同様にして、5-(N-メチルアミノ)メチル-4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾール(70mg)と p-トルエンスルホンリソシアナート(41mg)から 4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-5-((3-(4-メチルベンゼンスルホン)-1-メチルウレイド)メチル)-2-メチル-1H-イミダゾール(60mg)を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.93 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.30-1.48 (4H, m), 1.72-1.82 (2H, m),

2.09 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.72 (3H, s), 3.88 (2H, t, J=7Hz), 4.41 (2H, s), 4.99 (2H, s), 6.15 (1H, d, J=8Hz), 6.61 (1H, dd, J=8, 2Hz), 6.82 (1H, d, J=2Hz), 7.13 (2H, d, J=8Hz), 7.70 (2H, d, J=8Hz)

Mass (ESI) : m/z 565 (M-H)⁻

実施例 76

(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(フェニルエチニル)ベンジル)-2-エチルイミダゾール-5-イル)-N-((E)-1-ペンテン-1-イル)スルホニル-2-プロペン酸アミド (853 mg) をエタノール (7 ml) に懸濁し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.53 ml) を添加して溶媒を減圧下で留去した。残渣に酢酸エチル (17 ml) を添加して加熱した後、熱時濾過した。濾液を放冷して析出した粉末を濾取し、減圧下で加熱乾燥して、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(フェニルエチニル)ベンジル)-2-エチルイミダゾール-5-イル)-N-((E)-1-ペンテン-1-イル)スルホニル)-2-プロペン酸アミドナトリウム塩 (737 mg) を無色粉末として得た。

IR (KBr): 2958, 2227, 2202, 1635, 1552, 1498, 1460, 1383, 1335, 1296, 1263, 1238, 1101, 1066, 1049, 966, 866, 839 cm⁻¹

¹H-NMR (DESO-d₆): 0.85 (3H, t, J=7Hz), 1.13 (3H, t, J=7Hz), 1.30-1.43 (2H, m), 2.02 (2H, q, J=7Hz), 2.57 (2H, q, J=7Hz), 5.34 (2H, s), 6.20-6.30 (2H, m), 6.47 (1H, d, J=7Hz), 6.55 (1H, d, J=15Hz), 6.93 (1H, d, J=15Hz), 7.41-7.45 (3H, m), 7.48 (1H, dd, J=8, 2Hz), 7.54-7.58 (2H, m), 7.78 (1H, d, J=2Hz)

Mass (ESI) : m/z 554 (M-H)⁻

産業上の利用可能性

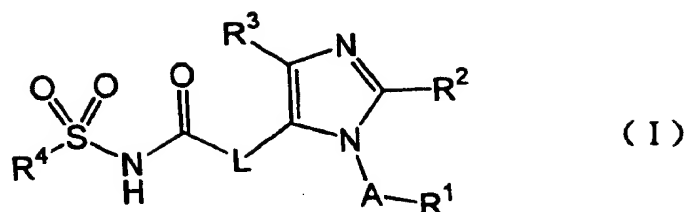
以上に述べた本発明のイミダゾール化合物およびそれらの医薬として許容される塩は、血糖降下活性に基づき、例えば、耐糖能障害、糖尿病 (I I 型糖尿病など)、妊娠性糖尿病、糖尿病性合併症 (例えば糖尿病性壊そ、糖尿病性関節症、糖

尿病性骨減少症、糖尿病性糸球体硬化症、糖尿病性腎症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白内障、糖尿病性網膜症など)、インスリン抵抗性症候群 (インスリン受容体異常症、Rabson-Mendenhall症候群、レブリコニズム、Kobberling-Dunnigan症候群、Seip症候群、Lawrence症候群、Cushing症候群、先端巨大症など)、多嚢胞性卵巣症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患 (狭心症、心不全など)、高血糖症 (例えば摂食障害などの異常糖代謝で特徴づけられるもの)、膵炎、骨粗鬆症、高尿酸血症、高血圧症、炎症性腸疾患、もしくは表皮細胞の分化異常に伴う皮膚疾患、さらにはcGMP-PDE (特にPDE-V) 阻害作用、平滑筋弛緩作用、気管支拡張作用、血管拡張作用、平滑筋細胞抑制作用、アレルギー抑制作用などに基づき、狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患 (例えば糖尿病性糸球体硬化症など)、尿細管間質性疾患 (例えばFK506、シクロスポリンなどにより誘発された腎臓病など)、腎不全、アテローム性動脈硬化症、血管狭窄 (例えば経皮的動脈形成術後のもの)、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患 (例えば気管支炎、喘息 (慢性喘息、アレルギー性喘息))、自己免疫疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患 (例えば過敏症腸症候群)、インポテンス (例えば器質的インポテンス、精神的インポテンスなど)、腎炎、癌悪液質、もしくはPTCA後の再狭窄、悪液質 (例えば、癌・結核・内分泌性疾患およびエイズなどの慢性疾患における、脂肪分解・筋変性・貧血・浮腫・食欲不振などによる進行性の体重減少) などの予防・治療剤として用いられる医薬製剤として有用である。さらに、レチノイドと組み合わせることにより、癌、再狭窄、アテローム性動脈硬化症を含む細胞増殖異常に伴う疾患の治療に有用である。

本出願は、1998年12月24日および1999年8月12日に日本で出願された特願平10-367362号および特願平11-228838号を基礎としており、その内容は本明細書に全て包含されるものである。

請求の範囲

1. 一般式 (I) :



[式中、R¹はアリール基または複素環基であって、それぞれ(1)アリール基、(2)複素環基、(3)ハロゲン、(4)ハロ(低級)アルキル基、(5)低級アルキルチオ基、(6)ニトロ基、(7)アリール基で置換されていてもよい低級アルケニル基、(8)アリール基で置換されていてもよい低級アルキニル基、(9)シクロ(低級)アルキル基またはアリール基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、(10)アリールオキシ基、および(11)保護されたカルボキシ基または低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、からなる群より選ばれる置換基で置換されており、

R²は低級アルキル基であり、

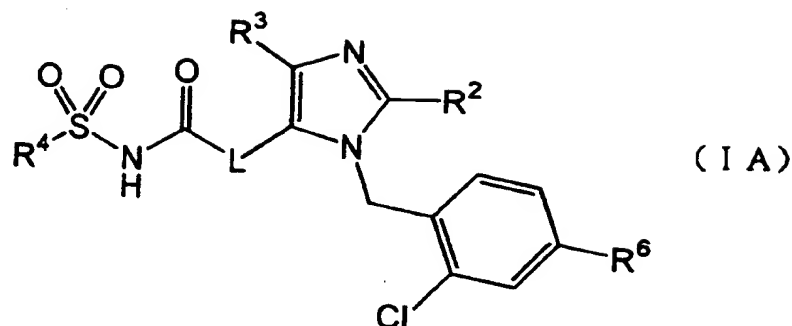
R³は水素、ハロゲン、低級アルキル基またはニトロ基であり、

R⁴は(1)アリール基または複素環基で置換されていてもよい低級アルケニル基、(2)低級アルケニル基で置換されていてもよいアリール基、(3)低級アルキル基、または(4)ハロゲンで置換されていてもよい複素環基であり、

Aは低級アルキレン基であり、

Lは単結合、アリール基または複素環基で置換されていてもよい低級アルケニレン基または低級アルキレン基、または-X-CH₂- (式中、Xは-O-、NR⁵ (式中、R⁵は水素または低級アルキル基である)、または-S-である) である] で示されるイミダゾール化合物またはその塩。

2. 一般式 (I A) :



(式中、 R^2 はメチル基であり、

R^3 は塩素であり、

R^4 は(1)アリール基で置換されていてもよい低級アルケニル基、(2)アリール基、(3)低級アルキル基、または(4)ハロゲンで置換されていてもよい複素環基であり、

R^6 は(1)アリール基、(2)複素環基、(3)臭素、(4)ハロ(低級)アルキル基、(5)低級アルキルチオ基、(6)ニトロ基、(7)アリール基で置換された低級アルケニル基、(8)アリール基で置換された低級アルキニル基、(9)シクロ(低級)アルキル基またはアリール基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、(10)アリールオキシ基で置換されていてもよい低級アルキル基、または(11)保護されたカルボキシ基または低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基であり、

Lはエテニレン基である)で示される請求項1記載のイミダゾール化合物またはその塩。

3. R^4 はアリール基、またはアリール基で置換されていてもよい低級アルケニル基であり、

R^6 は臭素、アリール基で置換された低級アルケニル基、アリール基で置換された低級アルキニル基、またはシクロ(低級)アルキル基で置換されていてもよい低級アルコキシ基である請求項2記載のイミダゾール化合物またはその塩。

【請求項4】 R¹は複素環基であって、(1) アリール基、(2) 複素環基、(3) ハロゲン、(4) ハロ(低級)アルキル基、(5) 低級アルキルチオ基、(6) ニトロ基、(7) アリール基で置換されていてもよい低級アルケニル基、(8) アリール基で置換されていてもよい低級アルキニル基、(9) シクロ(低級)アルキル基またはアリール基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、(10) アリールオキシ基、および(11) 保護されたカルボキシ基または低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、からなる群より選ばれる置換基で置換されている請求項1記載のイミダゾール化合物またはその塩。

5. (1) (E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(2-フリル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-((4-メチルベンゼン)スルホニル)-2-プロペン酸アミド、

(2) (2E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(2-フリル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-(((E)-2-フェニルエテニル)スルホニル)-2-プロペン酸アミド、

(3) (E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(2-チエニル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-((4-メチルベンゼン)スルホニル)-2-プロペン酸アミド、

(4) (2E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(2-チエニル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-(((E)-2-フェニルエテニル)スルホニル)-2-プロペン酸アミド、

(5) (E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(フェニルエチニル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-((4-メチルベンゼン)スルホニル)-2-プロペン酸アミド、

(6) (2E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(フェニルエチニル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-(((E)-2-フェニルエテニル)スルホニル)-2-プロペン酸アミド、

(7) (E) - 3 - (1 - (4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル) - 4 - クロロ - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - ((4 - メチルベンゼン) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、

(8) (E) - 3 - (1 - (4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル) - 4 - クロロ - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - ((E) - 2 - フェニルエテニル) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、

(9) (E) - 3 - [4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル] - N - (1 - ペンタンスルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、

(10) (E) - N - ベンゼンスルホニル - 3 - [4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル] - 2 - プロペン酸アミド、

(11) (E) - 3 - [4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル] - N - ((4 - メチルベンゼン) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、

(12) (E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - ((E) - 2 - フェニルエテニル) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、

(13) (E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - ((5 - クロロ - 2 - チエニル) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、

(14) (E) - N - ((5 - ブロモ - 2 - チエニル) スルホニル) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - 2 - プロペン酸アミド、

(15) (E) - 3 - ((4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (1 - プロポキシ) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - ((4 - メチルベンゼン) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、

(16) (E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (1 - プロポキシ) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - (((E) - 2 - フェニルエテニル) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、

(17) (E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (1 - ペンチルオキシ) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - ((4 - メチルベンゼン) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、

(18) (E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (1 - ペンチルオキシ) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - (((E) - 2 - フェニルエテニル) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、

(19) (E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (シクロペンチル) メチルオキシ) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - (1 - ペンタンスルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、

(20) (E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (シクロペンチル) メチルオキシ) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - ((4 - メチルベンゼン) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、

(21) (2E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (シクロペンチル) メチルオキシ) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - (((E) - 2 - フェニルエテニル) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、

(22) (E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (シクロヘキシル) メチルオキシ) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - ((4 - メチルベンゼン) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、

(23) (2E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (シクロヘキシル) メチルオキシ) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - (((E) - 2 - フェニルエテニル) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、

(24) (E) - 3 - (1 - (4 - ベンジルオキシ - 2 - クロロベンジル) - 4 - クロロ - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - ((4 - メチルベンゼン) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、

(25) (E) - 3 - (1 - (4 - ベンジルオキシ - 2 - クロロベンジル) - 4 - クロロ - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - (((E) - 2 - フェニルエテニル) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、

(26) (E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (メチルチオ) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - ((4 - メチルベンゼン) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、

(27) (E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (メチルチオ) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - (((E) - 2 - フェニルエテニル) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、

(28) (E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - ((4 - メチルベンゼン) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、

(29) (E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - (((E) - 2 - フェニルエテニル) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、

(30) (E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (フェノキシメチル) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - ((4 - メチルベンゼン) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、

(31) (E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (フェノキシメチル) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - (((E) - 2 - フェニルエテニル) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、

(32) (E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - ニトロベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - ((4 - メチルベンゼン) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、

(33) (E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - ニトロベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - (((E) - 2 - フェニルエテニル) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、

(34) (E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-((E)-2-フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-((4-メチルベンゼン)スルホニル)-2-プロペン酸アミド、

(35) (E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-((E)-2-フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-(((E)-2-フェニルエテニル)スルホニル)-2-プロペン酸アミド、

(36) (E)-3-(1-(1-ブロモ-2-ナフチル)-4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-((4-メチルベンゼン)スルホニル)-2-プロペン酸アミド、

(37) (E)-3-(1-(1-ブロモ-2-ナフチル)-4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-(((E)-2-フェニルエテニル)スルホニル)-2-プロペン酸アミド、

(38) (E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-(1-ペンタンスルホニル)-2-プロペン酸アミド、

(39) (E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-((E)-1-ペンテン-1-イルスルホニル)-2-プロペン酸アミド、

(40) (E)-N-(1-ブタンスルホニル)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸アミド、

(41) (E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-((E)-2-フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-(1-ペンタンスルホニル)-2-プロペン酸アミド、

(42) (E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-((E)-2-フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-((E)-1-ペンテン-1-イルスルホニル)-2-プロペン酸アミド、

(43) (E)-N-(1-ブタンスルホニル)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(((E)-

-2-フェニルエチニル) ベンジル) -2-メチルイミダゾール-5-イル) -2-プロペン酸アミド、

(44) (E) -3- (4-クロロ-1- (2-クロロ-4- (フェニルエチニル) ベンジル) -2-メチルイミダゾール-5-イル) -N- (1-ペンタンスルホニル) -2-プロペン酸アミド、

(45) (E) -3- (4-クロロ-1- (2-クロロ-4- (フェニルエチニル) ベンジル) -2-メチルイミダゾール-5-イル) -N- ((E) -1-ペンテン-1-イルスルホニル) -2-プロペン酸アミド、

(46) (E) -N- (1-ブタンスルホニル) -3- (4-クロロ-1- (2-クロロ-4- (2-フェニルエチニル) ベンジル) -2-メチルイミダゾール-5-イル) -2-プロペン酸アミド、

(47) (E) -3- (4-クロロ-1- ((3-クロロ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) メチル) -2-メチルイミダゾール-5-イル) -N- ((E) -2-フェニルエチニルスルホニル) -2-プロペン酸アミド、

(48) (E) -3- (4-クロロ-1- ((3-クロロ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) メチル) -2-メチルイミダゾール-5-イル) -N- ((4-メチルベンゼン) スルホニル) -2-プロペン酸アミド、

(49) (E) -3- (1- (4- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) -2-クロロベンジル) -4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-イル) -N- (1-ペンタンスルホニル) -2-プロペン酸アミド、

(50) (E) -3- (1- (4- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) -2-クロロベンジル) -4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-イル) -N- ((E) -1-ペンテン-1-イルスルホニル) -2-プロペン酸アミド、

(51) (E) -3- (1- (4- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) -2-クロロベンジル) -4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-イル) -N- (((E) -2-フェニルエチニル) スルホニル) -2-プロペン酸アミド、

(52) (E) -3- (4-クロロ-1- (2-クロロ-4- (1-ペンチルオ

キシ) ベンジル) - 2-エチルイミダゾール-5-イル) -N- ((E)-2-フェニルエテンスルホニル) - 2-プロペン酸アミド、

(53) (E)-3-(1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-4-クロロ-2-エチルイミダゾール-5-イル) -N- ((E)-2-フェニルエテンスルホニル) - 2-プロペン酸アミド、

(54) (E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(フェニルエチニル) ベンジル) - 2-エチルイミダゾール-5-イル) -N- ((E)-2-フェニルエテンスルホニル) - 2-プロペン酸アミド、

(55) (E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(フェニルエチニル) ベンジル) - 2-エチルイミダゾール-5-イル) -N- ((4-メチルベンゼン) スルホニル) - 2-プロペン酸アミド、

(56) (E)-N-(1-ブタンスルホニル) -3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(フェニルエチニル) ベンジル) -2-エチルイミダゾール-5-イル) -2-プロペン酸アミド、

(57) (E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(フェニルエチニル) ベンジル) -2-エチルイミダゾール-5-イル) -N-(1-ペンタンスルホニル) -2-プロペン酸アミド、

(58) (E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(フェニルエチニル) ベンジル) -2-エチルイミダゾール-5-イル) -N- ((E)-1-ペンテン-1-イルスルホニル) -2-プロペン酸アミド、

(59) (E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-((E)-2-フェニルエテニル) ベンジル) - 2-エチルイミダゾール-5-イル) -N- ((E)-2-フェニルエテンスルホニル) - 2-プロペン酸アミド、

(60) (E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-((E)-2-フェニルエテニル) ベンジル) - 2-エチルイミダゾール-5-イル) -N-(4-メチルベンゼンスルホニル) - 2-プロペン酸アミド、

(61) (E)-N-(1-ブタンスルホニル) -3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-((E)-2-フェニルエテニル) ベンジル) -2-エチルイミダゾール-5-イル) -2-プロペン

酸アミド、

(62) (E) -3- (4-クロロ-1- (2-クロロ-4- ((E) -2-フェニルエテニル) ベンジル) -2-エチルイミダゾール-5-イル) -N- (1-ペンタンスルホニル) -2-プロペン酸アミド、

(63) (E) -3- (4-クロロ-1- (2-クロロ-4- ((E) -2-フェニルエテニル) ベンジル) -2-エチルイミダゾール-5-イル) -N- ((E) -1-ペンテン-1-イルスルホニル) -2-プロペン酸アミド、

(64) (E) -3- (1- (4-ブromo-2-クロロベンジル) -2, 4-ジメチルイミダゾール-5-イル) -N- ((E) -2-フェニルエテンスルホニル) -2-プロペン酸アミド、

(65) (E) -3- (4-ブromo-1- (2-クロロ-4- (1-ペンチルオキシ) ベンジル) -2-メチルイミダゾール-5-イル) -N- ((E) -2-フェニルエテンスルホニル) -2-プロペン酸アミド、

(66) (E) -3- (1- (2-クロロ-4- (1-ペンチルオキシ) ベンジル) -4-エチル-2-メチルイミダゾール-5-イル) -N- ((E) -2-フェニルエテンスルホニル) -2-プロペン酸アミド、

(67) (E) -2-ベンジル-3- (1- (2-クロロ-4- (1-ペンチルオキシ) ベンジル) -2-メチルイミダゾール-5-イル) -N- ((E) -2-フェニルエテンスルホニル) -2-プロペン酸アミド、

(68) (E) -3- (1- (2-クロロ-4- (1-ペンチルオキシ) ベンジル) -2-メチルイミダゾール-5-イル) -2- (1-ペンチル) -N- ((E) -2-フェニルエテンスルホニル) -2-プロペン酸アミド、

(69) (E) -3- (1- (2-クロロ-4- (1-ペンチルオキシ) ベンジル) -2-メチルイミダゾール-5-イル) -2- (3-ピリジル) メチル-N- ((E) -2-フェニルエテンスルホニル) -2-プロペン酸アミド、

(70) (E) -3- (1- (2-クロロ-4- (1-ペンチルオキシ) ベンジル) -2-メチルイミダゾール-5-イル) -2-メチル-N- ((E) -2-フェニ

ルエテンスルホニル) - 2-プロペン酸アミド、

(71) (E) - 3 - (4-クロロ-1 - (2-クロロ-4- (1-ペンチルオキシ) ベンジル) - 2-メチルイミダゾール-5-イル) - 2-メチル-N- ((E) - 2-フェニルエテンスルホニル) - 2-プロペン酸アミド、

(72) 4-クロロ-1 - (2-クロロ-4- (1-ペンチルオキシ) ベンジル) - 2-メチル-5 - ((E) - 2-フェニルエテンスルホニルカルバモイル) - 1H-イミダゾール、

(73) N- (4-メチルベンゼンスルホニル) カルバミン酸 (4-クロロ-1 - (2-クロロ-4- (1-ペンチルオキシ) ベンジル) - 2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) メチルエステル、

(74) 4-クロロ-1 - (2-クロロ-4- (1-ペンチルオキシ) ベンジル) - 5 - ((3- (4-メチルベンゼンスルホニル) ウレイド) メチル) - 2-メチル-1H-イミダゾール、

(75) 4-クロロ-1 - (2-クロロ-4- (1-ペンチルオキシ) ベンジル) - 5 - ((3- (4-メチルベンゼンスルホニル) - 1-メチルウレイド) メチル) - 2-メチル-1H-イミダゾール、または

(76) 3 - (4-クロロ-1 - (2-クロロ-4- (フェニルアセチニル) ベンジル) - 2-エチルイミダゾール-5-イル) - N- ((E) - 1-ペンテン-1-イル) スルホニル) - (E) - 2-プロペン酸アミドである請求項1記載のイミダゾール化合物またはその塩。

6. (E) - 3 - (4-クロロ-1 - (2-クロロ-4- (フェニルエチニル) ベンジル) - 2-メチルイミダゾール-5-イル) - N- ((4-メチルベンゼン) スルホニル) - 2-プロパン酸アミド、

(E) - 3 - (4-クロロ-1 - (2-クロロ-4- (1-ペンチルオキシ) ベンジル) - 2-メチルイミダゾール-5-イル) - N- ((E) - 2-フェニルエチニル) スルホニル) - 2-プロパン酸アミド、

(E) - 3 - (4-クロロ-1- (2-クロロ-4- (フェニルエチニル) ベンジル) - 2-エチルイミダゾール-5-イル) -N- ((4-メチルベンゼン) スルホニル) - 2-プロペン酸アミド、

(E) -3- (4-クロロ-1- (2-クロロ-4- (フェニルエチニル) ベンジル) -2-エチルイミダゾール-5-イル) -N- (1-ペンタンスルホニル) -2-プロペン酸アミド、または

(E) - 3 - (4-クロロ-1- (2-クロロ-4- (フェニルエチニル) ベンジル) - 2-エチルイミダゾール-5-イル) -N- ((E) - 1-ペンテン-1-イル) スルホニル) -2-プロペン酸アミドである請求項1記載のイミダゾール化合物またはその塩。

7. 請求項1記載のイミダゾール化合物または医薬として許容されるその塩を含有する医薬組成物。

8. 請求項1記載のイミダゾール化合物または医薬として許容されるその塩を含有し、耐糖能障害、糖尿病、妊娠性糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、多嚢胞性卵巣症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、膵炎、骨粗鬆症、高尿酸血症、高血圧症、炎症性腸疾患、表皮細胞の分化異常に伴う皮膚疾患、狭心症、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿細管間質性疾患、腎不全、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、自己免疫疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インポテンス、腎炎、癌悪液質、PTCA後の再狭窄、または悪液質の予防および/または治療剤として用いられる医薬製剤。

9. 耐糖能障害、糖尿病、妊娠性糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、多嚢胞性卵巣症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、膵炎、骨粗鬆症、高尿酸血症、高血圧症、炎症性腸疾患、表皮

細胞の分化異常に伴う皮膚疾患、狭心症、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿細管間質性疾患、腎不全、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、自己免疫疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インポテンス、腎炎、癌悪液質、PTCA後の再狭窄、または悪液質の予防および／または治療剤の製造のための請求項1記載のイミダゾール化合物または医薬として許容されるその塩の使用。

10. 請求項1記載のイミダゾール化合物または医薬として許容されるその塩を投与することからなる、耐糖能障害、糖尿病、妊娠性糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、多嚢胞性卵巣症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、肺炎、骨粗鬆症、高尿酸血症、高血圧症、炎症性腸疾患、表皮細胞の分化異常に伴う皮膚疾患、狭心症、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿細管間質性疾患、腎不全、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、自己免疫疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インポテンス、腎炎、癌悪液質、PTCA後の再狭窄、または悪液質を予防および／または治療する方法。



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/07160

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D233/54, 233/64, 233/68, 401/06, 405/10, 409/10, A61K31/4174, 31/4178, A61P3/10, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D233/54, 233/64, 233/68, 401/06, 405/10, 409/10, A61K31/4174, 31/4178

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN)
REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Coates, W. J., et al., "Cyclic Nucleotide Phosphodiesterase Inhibition by Imidazopyridines: Analogues of Sulnazole and Isomazole as Inhibitors of the cGMP Specific Phosphodiesterase", J. Med. Chem., 36(10), 1387-92 (1993)	1-9
A	Lee, S. J., et al., "Discovery of Potent Cyclic GMP Phosphodiesterase Inhibitors. 2-Pyridyl- and 2-Imidazolylquinazolines Possessing Cyclic GMP Phosphodiesterase and Thromboxane Synthesis Inhibitory Activities", J. Med. Chem., 38(18), 3547-57 (1995)	1-9
PX	WO, 99/359, A1 (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 07 January, 1999 (07.01.99),	1-5, 7-9
PA	Claims (Family: none)	6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
17 March, 2000 (17.03.00)

Date of mailing of the international search report
28 March, 2000 (28.03.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/07160

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 10
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The subject matter of claim 10 relates to a method for treatment of the human body by operation or by therapy stipulated in PCT Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP99/07160

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D233/54, 233/64, 233/68, 401/06, 405/10, 409/10,
A61K31/4174, 31/4178, A61P3/10, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D233/54, 233/64, 233/68, 401/06, 405/10, 409/10,
A61K31/4174, 31/4178

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN)
REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	Coates, W. J., et al., "Cyclic Nucleotide Phosphodiesterase Inhibition by Imidazopyridines: Analogues of Sulnazole and Isomazole as Inhibitors of the cGMP Specific Phosphodiesterase", J. Med. Chem., <u>36</u> (10), 1387-92(1993)	1-9
A	Lee, S. J., et al., "Discovery of Potent Cyclic GMP Phosphodiesterase Inhibitors. 2-Pyridyl- and 2-Imidazolylquinazolines Possessing Cyclic GMP Phosphodiesterase and Thromboxane Synthesis Inhibitory Activities", J. Med. Chem., <u>38</u> (18), 3547-57(1995)	1-9

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

17.03.00

国際調査報告の発送日

28.03.2000

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

星 野 紹 英 印

4P

8217

電話番号 03-3581-1101 内線 3491

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P X P A	WO, 99/359, A1 (藤沢薬品工業株式会社), 7. 1月. 99 (07. 01. 99), 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-5, 7-9 6

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 _____ 10 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、
PCT規則39.1(iv)に規定される「手術又は治療による人体の処置方法」に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。



2

3

4

5

6